







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

DEPARTAMENT D'ESTOMATOLOGIA

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA  
ORAL DE CELULAS ESCAMOSAS EN  
ESTADIO AVANZADO: ESTUDIO CLINICO DE  
191 CASOS

TESIS DOCTORAL

**Presentada por:**

José María Díaz Fernández

**Dirigida por:**

Prof. José Vicente Bagán Sebastián

21- Mayo- 2013





José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal del  
Departamento de Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la  
Universidad de Valencia,

CERTIFICA QUE:

D. José María Díaz Fernández ha realizado la tesis doctoral titulada: “**Factores pronósticos del carcinoma oral de células escamosas en estadio avanzado: estudio clínico de 191 casos**” bajo mi dirección, informándola favorablemente para que pueda ser evaluada, leída y defendida ante el tribunal correspondiente de nuestra Universidad.

**Lo que firmo en Valencia a 4 de Julio de 2013.**

Fdo.: Prof. José Vicente Bagán Sebastián



## **Agradecimientos**

Al Profesor José Vicente Bagán, probablemente la persona más importante en mi carrera profesional, no solo por alentarme, ayudarme y dirigirme esta tesis, sino también porque es la persona que un buen día me trajo a esta preciosa ciudad, dándome la posibilidad de trabajar de manera activa en su Servicio, enseñándome valores tantos profesionales como humanos, y al que hoy en día, además de compañero, considero amigo.

A todos mis compañeros que pertenecen o han pertenecido al Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General de Valencia, así como a compañeros de la Facultad de Odontología, que me brindaron su colaboración y apoyo en las arduas tareas de revisiones y recogidas de datos.

A mi familia, que desde la distancia, han entendido mi ausencia de su vida diaria por motivos tan importantes como es el profesional, y que siempre me han alentado a crecer como médico aun cuando eso suponía disfrutar menos de ellos.

Especial recuerdo a mi madre, que no ha podido disfrutar de ver a su hijo convertido en lo que siempre fue su sueño, y que no tengo la menor duda que hubiera sido la persona más feliz de ver lo que he podido alcanzar.

Por supuesto a Mónica y su familia, que me acogieron, ayudaron y motivaron sin desfallecer, son sin dudas las personas que más de cerca han podido vivir mis estados de ánimos, y que a pesar de todo, nunca le faltaron una sonrisa y su apoyo incondicional



## INDICE

Introducción	pág. 11
- Concepto	pág. 11
- Etiología	pág. 11
o Tabaco	pág. 12
o Alcohol	pág. 13
o Virus	pág. 15
o Infecciones micóticas	pág. 17
o Trastornos orales potencialmente malignos	pág. 18
o Genética	pág. 24
- Cuadro Clínico	pág. 31
o Síntomas	pág. 31
o Localización	pág. 33
o Formas clínicas	pág. 33
o Estadios Clínicos	pág. 36
- Diagnóstico	pág. 39
- Tratamiento	pág. 65
o Cirugía	pág. 66
o Radioterapia	pág. 74
o Quimioterapia	pág. 76
- Pronóstico	pág. 77
Hipótesis y objetivos	pág. 81
Material y métodos	pág. 83
o Metodología estadística	pág. 91

Resultados	pág. 93
○ Estadística Descriptiva	pág. 93
○ Análisis de la supervivencia	pág. 105
○ Análisis del tiempo hasta la recidiva	pág. 123
Discusión	pág. 137
Conclusiones	pág. 157
Bibliografía	pág. 159

## **INTRODUCCIÓN**

### **Concepto**

El carcinoma oral de células escamosas es la sexta enfermedad maligna más prevalente en el mundo, representando el 3% de todos los cánceres de la economía; diagnosticándose 405.000 nuevos casos cada año, con una incidencia creciente en muchos países<sup>1</sup>. La incidencia es variable en de un área a otra, probablemente relacionado con los diferentes hábitos tabáquicos, representando casi un 30% en países asiáticos y solo un 2-4% en EEUU y Europa. Las tasas de mayor incidencia ocurren en Pakistán, Brasil, India y Francia. El carcinoma oral de células escamosas es el más común de los cánceres en cabeza y cuello, representando entre del 90% y 95% de los cánceres orales, por lo que carcinoma oral de células escamosas es casi sinónimo de cáncer oral. En la actualidad sigue siendo una enfermedad más prevalente entre hombres de 50-70 años, aunque la incidencia en mujeres está aumentando considerablemente en los últimos años. Anualmente se estima que existen 127.459 muertes en el mundo ocasionadas por cáncer oral, de los cuales 96.720 ocurren en países desarrollados. La tasas de supervivencia global y libre de enfermedad son de 56% y 58% respectivamente<sup>2</sup>, no evidenciándose un incremento significativo en la supervivencia a los 5 años en los últimos años a pesar de los grandes avances y perfeccionamiento en las diferentes modalidades terapéuticas, por lo que en la actualidad, el diagnóstico precoz en estadios iniciales sigue siendo el objetivo primordial en el tratamiento de estos pacientes.

### **Etiología**

La carcinogénesis implica una mutación del DNA de los queratinocitos, que puede ser espontánea o secundaria a la exposición de algunos agentes mutagénicos, ya sean químicos, físicos y/o microbiológicos<sup>3</sup>. Estos cambios en el DNA determinan que un queratinocito normal progrese a un queratinocito con una proliferación, con menor control de su crecimiento al de la célula normal (pre maligno) o incluso con autonomía propia (cáncer) que se caracteriza por invasión a través de la membrana basal, y con posterioridad metástasis a ganglios linfáticos cervicales, hueso, cerebro, hígado y otras

localizaciones a distancia. El origen de estas mutaciones es multifactorial, implicando múltiples factores, entre los que cabe destacar el tabaco y el alcohol como principales mutagenos en la carcinogénesis, pero también el betel, exposición a las radiaciones, infecciones e inmunodeficiencias son relevantes en algunos casos. En definitiva, la carcinogénesis es el resultado de una conjunción de factores relacionados con el estilo de vida, el medio ambiente y factores genéticos y es un problema particular en individuos de raza negra y minorías étnicas<sup>4</sup>.

El efecto los factores relacionados con el estilo de vida, fue revisado por Petti<sup>5</sup> quien detalla la implicación clara del uso del tabaco, el mascado de hojas de betel, abuso del alcohol, consumo pobre en frutas y verduras en la patogénesis del cáncer, observando que el 25% de los canceres era atribuible al consumo de tabaco (fumado o masticado), 7-19% al consumo de alcohol, 10-15% a carencias en la nutrición y más del 50% a la masticación de betel en aquellas áreas donde esta forma de tabaco está muy extendida<sup>5</sup>

### *Tabaco*

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos demuestran una asociación directamente proporcional entre el carcinoma oral de células escamosas y el hábito tabáquico de los pacientes, aproximadamente un 85% de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas son grandes fumadores, aun no se conoce con exactitud el mecanismo y la naturaleza exacta por el cual se produce esta asociación. El análisis epidemiológico confirma que la exposición al humo del tabaco, una mezcla compleja de más de 4000 partículas<sup>6</sup> y componentes volátiles, incrementa la incidencia de carcinoma oral de células escamosas, el cual es una causa importante de muertes a lo largo del mundo. Los pacientes que mantienen el hábito tabáquico incluso después del diagnóstico de la enfermedad, tienen riesgos adicionales, como el desarrollo de otras enfermedades malignas relacionadas con el tabaco, probablemente por el efecto de la carcinogénesis de campo. Además de los riesgos prospectivos, estudios retrospectivos han demostrado que mantener el hábito tabáquico durante el tratamiento del cáncer oral se asocia con menores tasas de respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia,

disminuyendo incluso en algunos casos la tasa de supervivencia<sup>7</sup>. Poveda et al<sup>8</sup> estudiaron si habían cambios en el hábito tabáquico de los pacientes que habían sido diagnosticados de carcinoma oral de células escamosas, para ello estudiaron una muestra de 123 pacientes, que fueron entrevistados telefónicamente por su hábito tabáquico antes y después del diagnóstico de su enfermedad, y pudieron comprobar que el 57,1% abandonó el hábito tabáquico, un 8,9% continuaba fumando sin cambios con respecto a antes del diagnóstico, y un 33,9% continuaba fumando pero con una reducción del número de cigarrillos, en definitiva un 44,4% de los pacientes continuaba fumando en igual o menor medida, con el riesgo que esta situación implicaba, a pesar del objetivo claro por parte de los pacientes de abandonar el tabaco, por lo que de ello se deduce que es necesario una serie de estrategias intervencionistas que ayuden en mayor medida el cese del hábito tabáquico.

En este sentido Eman Allam et al<sup>9</sup>, valoran el efecto del humo condensado proveniente del tabaco sobre las células cancerígenas a nivel oral, para ello diseñan un estudio en el que comparan dos líneas celulares, una SCC-25 (metastásica) y otra CAL-27 (no metastásica), que someten a diferentes concentraciones de humo de tabaco, y analizaban sus consecuencias en la degradación de colágeno y la producción de MMP (mataloproteinasa de matriz), sobre todo la MMP-2 y MMP-9, que juegan un papel fundamental en los mecanismos de control de la progresión y la diseminación a distancia del cáncer oral. La conclusión del estudio fue que la exposición al humo de tabaco incrementa la degradación del colágeno de la línea celular metastatizante (SCC-25) a través de un incremento de la producción de MMP-2 y MMP-9 y por lo tanto la progresión de la enfermedad.

### *Alcohol*

Diferentes estudios epidemiológicos establecen el consumo de alcohol, por si solo y con independencia del tabaco, como un factor etiológico importante en el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas. Se ha comprobado que un 90% de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas son grandes bebedores, y el riesgo aumenta de forma directamente proporcional a la cantidad de alcohol consumida<sup>10</sup>, con independencia de que bebida alcohólica

se trata. El etanol es absorbido en intestino delgado y posteriormente metabolizado sobre todo a nivel hepático, por una enzima llamada alcohol deshidrogenasa, que mediante oxidación va a dar lugar a su principal metabolito que es acetaldehído, y este a su vez es metabolizado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa. A nivel hepático existen diferentes formas de esta enzima, en este sentido, varios estudios, como el de Asakage T et al<sup>11</sup> e Hiraki A et al<sup>12</sup> llegaron a la conclusión que los pacientes, bebedores severos, que a nivel hepático presentaba el alelo 1 de la aldehído deshidrogenasas (ADH1B\*1) tenían más riesgo de desarrollar cáncer del tracto digestivo superior que aquellos q presentaban el alelo 2 de esta enzima (ADH1B\*2). El papel de algunos microorganismos en la producción de acetaldehido en la cavidad oral ha sido descrito con anterioridad, sin embargo en un estudio más reciente se mide la actividad de la alcohol deshidrogenasa por streptococos del grupo viridans, y mostró que el streptococo salivarius produce gran cantidad de acetaldehído, lo que conlleva un concepto nuevo en la patogénesis del cáncer oral<sup>13</sup>.

Como ocurre con el tabaco, el exceso de alcohol también favorece la aparición de segundos tumores primarios.

El abuso combinado de alcohol y tabaco es bastante frecuente en este tipo de paciente, produciéndose un efecto multiplicativo o sinérgico, es decir que estos pacientes tienen un riesgo mayor que el atribuible a cada factor de manera aislada. En un estudio, sobre 105 pacientes<sup>14</sup>, observaron que las mutaciones del gen p53 aparecían de forma más frecuente entre pacientes con cáncer que combinaban ambos hábitos (76% de los 105 pacientes), mientras que estas mutaciones solo aparecían en un 42% de los pacientes que fumaban exclusivamente y en un 14% de los que bebían sin hábito tabáquico. Se piensa que el alcohol actúa como iniciador o promotor produciendo cambios degenerativos en las células epiteliales, por su contenido en agentes carcinógenos (nitrosaminas, hidrocarburos), que favorece el contacto con los carcinógenos del tabaco.

## *Virus*

Existen evidencias que sugieren una relación entre la carcinogénesis y diferentes infecciones virales. Jalouli et al<sup>15</sup> en un estudio sobre 155 pacientes de ocho países diferentes, con diferencias étnicas, diferentes continentes y clases sociales, investigando la prevalencia de virus papiloma humano (VPH), herpes simple (VHS) y Epstein Barr (VEB), extrayendo el DNA y examinando el genoma vírico mediante PCR. Los resultados mostraron que de los 155 pacientes, el 55% mostraban positividad para VEB, 35% para VPH y 15% para VHS. En este mismo estudio observaron que la mayor prevalencia de positividad para el VPH fue en Sudan y la mayor prevalencia de VHS y VEB en Inglaterra. En un 34% de los casos había una co-infección de dos y hasta tres virus, siendo la asociación VHS y VEB la más prevalente en los pacientes de cáncer, y esta a su vez, era más habitual en países desarrollados. Estos autores concluyen que sus hallazgos podrían ser consecuencia de la participación de otros factores, dada la disparidad de las diferentes áreas del mundo que se han valorado, y que harían falta más estudios para conocer el papel real de estos virus en el desarrollo del cáncer oral.

El VHS se implicó en el desarrollo de cáncer oral, ya que este suponía unos cambios degenerativos en las células epiteliales, sin embargo, hasta la fecha, no existe investigación alguna que confirme al VHS1 como factor etiológico.

El VEB se ha implicado en una serie de enfermedades, algunas de ellas malignas, como carcinoma de nasofaringe, enfermedades linfoproliferativas, linfomas de células B y carcinoma linfoepitelial, incluso en algunos estudios se ha relacionado con el carcinoma oral de células escamosas. Bagán et al<sup>16</sup> realizan un estudio cuyo principal objetivo es determinar la presencia de VEB en la leucoplasia verrugosa proliferativa y el carcinoma oral de células escamosas, para ello analizan 20 pacientes distribuidos en tres sub-grupos, el subgrupo 1 constituido por 10 pacientes que estaban diagnosticados de leucoplasia verrugosa proliferativa, 6 de los cuales ya habían presentado carcinomas en algún momento de la evolución; el subgrupo 2 estaba constituido por 5 pacientes diagnosticado de carcinoma oral de células escamosas, pero sin precedente de leucoplasia verrugosa proliferativa, y un

último subgrupo 3, constituido por 5 pacientes control; a todos los pacientes se le realizaban biopsias y determinación de la presencia o no de VEB mediante PCR. Los resultados que mostró el estudio fueron que en el 60% de los pacientes del subgrupo 1 se detectaron VEB, en un 40% del subgrupo 2 y en un 0% de los casos control, por lo tanto la detección de VEB fue en un porcentaje mayor en los pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa que en aquellos con carcinomas sin leucoplasia verrugosa proliferativa previa, sin embargo los autores concluyen, que si bien la muestra es pequeña y que no tienen una evidencia de que el VEB juegue un papel en la etiopatogénesis, salvo la de una simple infección asociada a una alteración severa y prolongada en el tiempo del epitelio, que estos resultados positivos, pueden alentar a posteriores estudios con muestras más grandes y representativas.

Con respecto al VPH, se han implicado en la patogénesis de varias leucoplasias, incluyendo la leucoplasia verrugosa proliferativa, en algunos carcinomas orales y notablemente en tumores orofaríngeos. Aunque algunos autores han descrito la importancia de este virus en la etiología de la leucoplasia verrugosa proliferativa, y por consiguiente en el carcinoma oral de células escamosas, particularmente los serotipos VPH 16 y 18 a través de ciertos genes E6 y E7 que tienen la capacidad de disminuir la oncosupresión y concretamente se ha demostrado una asociación de la proteína E6 y el p53, otros autores no han podido establecer esa asociación. Gopalakrishnan et al<sup>17</sup> encontraron la presencia por PCR de VPH en 2 muestras de 8 pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa y p53 positivo; Palefsky et al<sup>18</sup> sugieren que la infección por VPH 16 podría jugar un papel importante en la patogénesis de la leucoplasia verrugosa proliferativa asociada a displasia epitelial y transformación cancerígena, ya que el 89% (8/9) de las lesiones analizadas por ellos, mediante PCR fueron positivas para VPH y con más prevalencia el VPH 16. Hay autores como Bin Huang et al<sup>19</sup>, que ven una implicación del VPH en la carcinogénesis del epitelio oral y en la transformación y proliferación del carcinoma oral de células escamosas y sugieren el establecimiento de métodos adecuados que impliquen inmunoprevención, inmunoterapia o inmunomodulación. Sin embargo, en contrapartida, Fettig et al<sup>20</sup> no detectaron virus del papiloma en sus pacientes; Campisi et al<sup>21</sup> no encontraron una mayor

relación del VPH con la leucoplasia verrugosa proliferativa que la que existe con la leucoplasia normal; Bagan et al<sup>22</sup> no pudieron establecer una relación del VPH con la leucoplasia verrugosa. Todos estas discrepancias en los resultados conducen a pensar que o bien se deben a diferencias técnicas en las pruebas de detección del VPH o no existe una correlación consistente entre el papiloma virus y la leucoplasia verrugosa proliferativa<sup>22</sup>.

### *Infecciones micóticas*

Si bien las especies de *Candida* son comensales habituales de la cavidad oral en individuos sanos, pueden llegar a convertirse en un patógeno oportunista cuando existe un desequilibrio en el ecosistema oral, identificándose en la infección por cándidas diferentes atributos de virulencia, como podrían ser las hidrolasas y la secreción de aspártico proteasas. Rehani et al<sup>23</sup> realizaron un estudio donde midieron por espectrofotometría in vitro los niveles de secreción de aspártico proteasas en infecciones por cándidas de pacientes no fumadores, fumadores y pacientes con leucoplasias y carcinoma oral de células escamosas y un recuento de células infectadas por cándida al inicio y a las 48 horas. Los resultados que obtuvieron fueron que los niveles de la aspártico proteinasa y el recuento de células infectadas por cándida eran mayores entre los individuos con leucoplasias y carcinoma oral de células escamosas que entre los fumadores y no fumadores y no existían diferencias estadísticamente significativa, entre los niveles de enzimas y número de células, entre fumadores y no fumadores; por lo que concluían que un alto nivel de secreción de aspártico proteasas en individuos con leucoplasias o carcinoma oral de células escamosas podrían sugerir que este patógeno juega un papel en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, se ha sugerido que las infecciones por *Candida* tengan un papel importante en la patogénesis de eritroplasias y carcinomas, de hecho, en muchas ocasiones, tras el tratamiento antifúngico, ha disminuido e incluso ha desaparecido el componente rojo de la lesión, sin embargo no existen estudios fiables que determinen una correlación entre la infección por cándidas y un epitelio con displasia.

### *Trastornos orales potencialmente malignos*

La clasificación basada en criterios clínicos elaborada por la WHO<sup>24</sup> en 1972 define las **lesiones precancerosas** como alteraciones estructurales del tejido con un riesgo más elevado de malignización que la mucosa normal y **condiciones precancerosas** que hace referencia a estados generalizados con un incremento significativo del riesgo de padecer cáncer, entre los que caben destacar la sífilis, fibrosis oral submucosa, queilitis actínica, disfagia sideropénica y liquen plano. Van der Waal<sup>25</sup> informó que en una reunión de la WHO se recomendó el abandono de la distinción entre lesiones y condiciones precancerosas e insta a usar mejor el término de trastornos orales potencialmente malignos. Dentro de estas lesiones caben destacar la leucoplasia, leucoplasia verrugosa proliferativa, eritroplasia, eritroleucoplasia y lesiones liquenoides entre otras.

**Leucoplasia** es la lesión potencialmente maligna más frecuente, representando el 85% de las mismas y se considera como tal por el hecho de que algunas leucoplasias, durante su evolución, se transforma en carcinomas y por otro lado, porque es relativamente frecuente encontrar estas lesiones en los bordes o adyacentes a algunos carcinomas. Es un término meramente clínico que denota una lesión de la mucosa oral de color blanco, que no se desprende con el raspado y que no puede ser caracterizada, clínica ni patológicamente, como otra lesión y con un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma oral de células escamosas. Van der Waal y Axell<sup>26</sup> recomiendan hacer un diagnóstico clínico provisional, e identificación de posibles factores desencadenantes, de tal forma, que si tras eliminar los mismos, después de 2-4 semanas, la lesión persiste es necesario hacer una biopsia para llegar a un diagnóstico histológico definitivo, que se caracteriza por la presencia de una capa queratósica anormal superficial o hiperqueratosis<sup>27</sup>. Tradicionalmente las leucoplasias se dividen en homogéneas, que difícilmente van a degenerar en carcinoma y en no homogéneas, moteada o nodular que tienen más tendencia a la transformación maligna<sup>27</sup>. En un intento de determinar la relación entre leucoplasia oral y carcinoma oral de células escamosas Haya C et al<sup>28</sup> realizaron un estudio comparando dos grupos de pacientes diagnosticados de carcinoma oral, un primer grupo constituido por pacientes con cáncer y leucoplasias y un segundo

grupo que engloba aquellos pacientes que presentaban cáncer oral, pero sin antecedentes de lesiones premalignas, evaluando la relación entre estas lesiones precancerosas y el carcinoma, así como las posibles diferencias clínicas e histológicas entre los tumores de ambos grupos; así de una muestra total de 138 pacientes, observaron que un 19,56% de los pacientes con carcinomas, presentaban además leucoplasia, sin apreciar diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto la edad y localización del tumor, sin embargo, si existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la forma, estadio tumoral y presencia de adenopatías cervicales entre un grupo y otro, evidenciándose que aquellos pacientes con carcinomas asociados a leucoplasias eran diagnosticados en estadios más precoces. Scheifele y Reichart<sup>29</sup> establecen que el índice de transformación anual de la leucoplasia no excede el 1%. Resulta imposible predecir que leucoplasias van a malignizar y cuáles no, pero si existen factores de riesgos como los que se muestran en la (tabla 1)

<b>FACTORES DE RIEGOS DE MALIGNIZACIÓN EN LA LEUCOPLASIA</b>
• SEXO FEMENINO
• LEUCOPLASIA DE LARGO TIEMPO DE EVOLUCIÓN
• LEUCOPLASIA IDIOPATICA (NO FUMADORES)
• LEUCOPLASIA EN LENGUA Y/O SUELO DE BOCA
• TAMAÑO MAYO DE 200 MM <sup>2</sup>
• PRESENCIA DE DISPLASIA EPITELIAL
• LEUCOPLASIA NO HOMOGENEA
• PRESENCIA DE CANDIDA ALBICANS

Tabla 1. Factores de riesgos de malignización de la leucoplasia

Otras de las lesiones precancerosas de interés es la **eritroplasia**, que es otro término clínico análogo al de la leucoplasia, por lo tanto sin connotaciones

histológicas, que es designado para aquellas lesiones de la cavidad oral caracterizadas por placas o máculas rojas y que no puede ser diagnosticado como otra lesión<sup>30</sup>. Es una lesión rara, menos frecuente que la leucoplasia, con una prevalencia que oscila según los estudios de un 0,02% a un 0,83%, sin embargo su tasa de transformación es la más alta de todas las lesiones precancerosas de la cavidad oral<sup>31</sup>, hasta el punto de que el 90% del análisis histológico de estas lesiones presenta algún grado de displasia, carcinoma “in situ” o carcinoma invasivo<sup>32</sup>. El factor etiológico más prevalente asociado a la eritroplasia es el tabaco y su localización más frecuente es paladar blando y suelo de boca. Shafer y Waldrom<sup>33</sup> estudiaron un total de 65 biopsias de 58 casos de eritroplasias homogéneas y apreciaron un ligero predominio en hombres y en el 67,8% con edades comprendidas entre la sexta y séptima década. De las biopsias realizadas el 51% fue catalogado como carcinoma invasivo, 40% como carcinoma “in situ” o displasia severa y el 9% restante, resulto ser displasia moderada, por lo que estos datos concuerdan con los de otros autores, que obligan a considerar estas lesiones como de alto riesgo.

La **leucoplasia verrugosa proliferativa** es una entidad con una alta tendencia a desarrollar carcinoma oral de células escamosas, con una frecuencia variable de 60% a 100% y una alta tasa de recurrencias tras un tratamiento correcto. Bagán et al<sup>34</sup> mostraron una incidencia de transformación a carcinoma oral de células escamosas de 63,3%, y a carcinoma verrugoso en un 26,7% en un periodo de aproximadamente 5 años. Esta entidad es considerada como una enfermedad de origen desconocido, y con frecuencia no relacionada con el hábito tabáquico. Es una forma especialmente agresiva de leucoplasia oral, que en una fase inicial se comporta como tal, apareciendo como una placa blanca homogénea que tiende, con el paso de los años, a hacerse multifocal, verrugosas, persistentes, y refractarias a cualquier tipo de tratamiento. Bagán et al<sup>35</sup> en un estudio sobre 19 pacientes pudieron comprobar que estos pacientes tenían una alta tasa de cancerización de campo, poniendo de manifiesto que 10 de sus pacientes, es decir más del 50%, habían desarrollados más de un carcinoma oral de células escamosas con localizaciones diferentes en un corto periodo de tiempo (tiempo medio de 19,20 meses), lo que podría hacer pensar en una etiología viral. En este estudio se

puso de manifiesto también, que la localización habitual de estos tumores, no corresponde con la de los carcinomas clásicos, siendo la encía y paladar las localizaciones más prevalentes. En un intento de establecer unos criterios diagnósticos que nos permitan identificar de forma objetiva y precoz a estos pacientes, Cerero-Lapiedra et al<sup>36</sup> establecieron unos criterios mayores y menores. (tabla 2)

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Leucoplasias con más de 2 localizaciones en la cavidad oral (encía, proceso alveolar y paladar, son las localizaciones más frecuentes)	Leucoplasia oral que abarca al menos 3cms, considerando la suma de todas las áreas afectas
Existencia de un área verrugosa	Que el paciente sea mujer
Las lesiones se han extendido o engrosado durante su evolución	Que el paciente (hombre o mujer) sea no fumador
Presencia de recurrencias en un área ya tratada	Un periodo de evolución mayor de 5 años
Histológicamente nos podemos encontrar desde una simple hiperqueratosis epitelial a una hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o carcinoma oral de células escamosas, "in situ" o infiltrante	

Tabla. 2. Criterios diagnósticos de la leucoplasia verrugosa proliferativa

De tal forma que establecen el diagnóstico de leucoplasia verrugosa proliferativa cuando aparecen tres criterios mayores (histología compatible incluida) o dos criterios mayores (histología compatible incluida) y dos criterios menores

Bagán et al<sup>37</sup> en un estudio retrospectivo sobre 55 pacientes, compararon las diferencias clínicas y epidemiológicas entre pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) que no habían desarrollado, hasta la fecha, carcinoma oral de células escamosas y los pacientes con LVP que ya tenían algún antecedente de carcinoma. La edad media de los pacientes en este estudio fue de 61,69 años, con mayor prevalencia en las mujeres (65,5%), y estableció diferentes grupos, el grupo 1 incluía 28 pacientes con LVP que no habían desarrollado carcinomas y el grupo 2 incluía 27 paciente con LVP y que habían desarrollado al menos un carcinoma en su evolución. Este grupo 2, a su vez fue subdividido en dos subgrupos, 2a que incluía pacientes con LVP que habían desarrollado exclusivamente un carcinoma (16 pacientes) y un subgrupo 2b que incluían a 11 pacientes que habían desarrollados dos o más carcinomas a lo largo de su enfermedad. Los resultados obtenidos por este trabajo, mostraban que no existían diferencias estadísticamente significativa entre el grupo 1 y 2 en lo que se refiere a edad y localización de la LVP en la cavidad oral. No había diferencias en cuanto a género, edad y localización de la LVP, entre los subgrupos 2a y 2b. El subgrupo 2b incluía la menor tasa de fumadores, la mayor tasa de afectación de la encía y menor frecuencia de afectación de la lengua por la LVP. Los pacientes que con mayor frecuencia desarrollaban carcinoma oral de células escamosas eran las mujeres y los no fumadores, y aquellos pacientes que desarrollaban más de un cáncer, la localización más prevalente era la encía.

El **liquen plano** es una enfermedad inflamatoria mucocutánea de etiología desconocida, aunque se postula la presencia de una hipersensibilidad celular ante determinados antígenos, aún hoy desconocidos, que determinaría la presencia de determinantes antigénicos a nivel de las células basales, que desencadenaría una respuesta inmunitaria mediada por células, sobre todo linfocitos T, ocasionando un efecto citotóxico mediado por CD8, que desencadena la apoptosis de estos queratinocitos. Son muchas las series de casos que consideran el liquen plano como una enfermedad precancerosa<sup>38,39</sup>, ya que se ha observado un amplio rango de tasas de malignización en los pacientes con liquen plano (0-12,5%)<sup>40</sup>, en la actualidad existen importantes controversias con respecto al potencial de malignización de esta enfermedad,

que puede atribuirse a los diferentes criterios clínicos usados para el diagnóstico de liquen plano o estudios de seguimientos de diferentes periodos de tiempo. Sin embargo, muchos estudios ponen de manifiesto que estos pacientes presentan un riesgo incrementado, diez veces más que la población normal, a desarrollar carcinoma oral de células escamosas<sup>41</sup>. Un metaanálisis publicado por De Sousa et al<sup>42</sup> en 2009, aporta que de un total 11225 casos de liquen plano en un periodo de 20 años, 183 (1,63%) desarrollan transformación maligna durante los 6 años posteriores al diagnóstico inicial. Liu et al<sup>40</sup> formulan la hipótesis de que mediadores de la inflamación como las citoquinas y quimoquinas liberadas por las células T, inducen cambios en las proteínas de las células epiteliales, conduciendo la progresión de liquen plano a carcinoma oral de células escamosas.

En la actualidad, la presencia o no de displasia sigue siendo uno de los valores predictivos más fiable, aceptado unánimemente por todo los autores, para determinar que pacientes con lesiones precancerosas, tienen más riesgo de desarrollar transformación maligna, en este sentido Kuffer et al<sup>27</sup> propusieron subdividir las lesiones precancerosas en lesiones de riesgos y precursores de cáncer en función de la ausencia o presencia de displasias respectivamente. Sin embargo, es bien conocido que ocasionalmente, lesiones no displásicas pueden evolucionar a cáncer y lesiones displásicas, por el contrario, no sufren esta evolución. La característica histológica de la displasia epitelial oral es un trastorno de la arquitectura normal del epitelio, acompañada de atipias celulares y pérdida de la normal maduración y estratificación de los queratinocitos. La displasia convencionalmente se ha dividido en tres grados, leve, moderada y severa. Las displasias moderadas o severas han sido aceptadas como aquellas que tienen mayor probabilidad de transformación maligna. Ho et al<sup>43</sup> determinan que el riesgo de transformación maligna de las displasias epiteliales orales es de aproximadamente 1,4% a 7,62% por año y determina que la diferencia de tasas de un estudio a otro viene determinado por diferencias en el tiempo de seguimiento, selección del grupo de estudio y el hábito tabáquico.

La displasia epitelial oral no está asociada a ninguna apariencia clínica específica, es un término asignado a cambios histopatológicos asociados a un

mayor riesgo de transformación maligna, pudiendo aparecer clínicamente como cualquiera de las lesiones anteriormente descritas. En este sentido, Dos Santos Pereira et al<sup>44</sup> realizan un estudio, cuyo objetivo primordial fue determinar la epidemiología y el patrón clínico de las displasias epiteliales orales, así como la correlación clínico patológica en los diferentes grados de estas lesiones. Los resultados obtenidos fueron que de 9621 biopsias, 173(1,79%) presentaban displasias, lo que se correlaciona con las tasas ofrecidas por otros estudios, con ligero predominio (1,37:1) a favor de la mujer, que se explicaron por un incremento del hábito tabáquico y el consumo de alcohol en la misma, con una edad media de los pacientes en torno a los 54 años y un predominio en la raza blanca.

### *Genética*

Aunque el hábito tabáquico y el consumo de alcohol son considerados como los factores de riesgos más importante en el desarrollo de carcinomas de la cavidad oral, existen variaciones individuales con respecto a la susceptibilidad genética, especialmente significativa en pacientes jóvenes<sup>45</sup> y basado en las diferencias hereditarias en cuanto a la eficacia a la hora de metabolizar carcinógenos, reparación de DNA y control del ciclo celular, solo o combinadas. La identificación individual de aquellos polimorfismos específicos que pueden predisponer al desarrollo del cáncer, podrían suponer un gran impacto en la prevención primaria y secundaria, en la detección precoz, estrategias de seguimiento y asesoramiento genético. Un polimorfismo nucleótido individual conduce a efectos fenotípicos por varios mecanismos, incluyendo aumento y disminución de la transcripción, alterando actividad postranscripcional o cambios en las estructuras de la proteína<sup>46</sup>. Además, los polimorfismos relacionados con enzimas metabólicas implicadas en la activación (fase I) y detoxificación (fase II) de los carcinógenos podrían modificar la susceptibilidad a carcinoma oral de células escamosas por alteración en la expresión y función de proteínas. En un estudio en India se refleja la presencia de un alto porcentaje de mutaciones en el oncogen Ras<sup>47</sup>. Ciclina D1, uno de los componentes finales de la cascada del oncogen Ras, también presenta una sobreexpresión en la mayoría de los carcinomas orales de células escamosas, y era asociada a un peor pronóstico de la enfermedad. Kunihiro Myo et al<sup>48</sup>

consideran la sobreexpresión de la ciclina D1 con valor predictivo de metástasis linfáticas cervicales en pacientes en estadios I y II de la clasificación TNM.

El carcinoma oral resulta de la acumulación sucesiva de cambios genéticos heterogéneos en las células escamosas, que modifican la función normal de los proto-oncogenes y los genes supresores de tumor, los cuales afectan a la regulación del ciclo celular, diferenciación celular, proliferación y muerte celular, reparación del DNA y la inmunidad celular, proporcionando a las células transformadas en células con mayor capacidad proliferativa e invasiva. Estos cambios heterogéneos explicarían porque tumores, de igual estadio clínico y localización, a menudo, muestran diferencias significativas en su respuesta al tratamiento y pronóstico<sup>49</sup>

El Carcinoma oral de células escamosas (COCE) es una patología difícil de controlar por su gran tendencia a la invasión local, locorregional a ganglios linfáticos cervicales y a distancia; y los factores biológicos que subyacen en esta diseminación, aún hoy, no son bien conocidos. La evolución de esta enfermedad es imprevisible únicamente con el uso de parámetros clínicos e histopatológicos, y debido a la localización de esta enfermedad, los diferentes tratamientos habitualmente empleados conllevan un empobrecimiento de la calidad de vida de estos pacientes, sin conseguir una sustancial mejora en las tasas de supervivencias.

En este sentido, en la actualidad, las investigaciones van orientadas al uso de marcadores biomoleculares, que nos permita predecir la agresividad de estos tumores, y con ello, seleccionar que pacientes son susceptibles de tratamientos invasivos. El estudio inmunohistoquímico, completando el análisis histopatológico, ha permitido la identificación de diferentes biomarcadores pronósticos de este tipo de tumor, que pueden aportar información útil para la identificación de aquellos pacientes con alto riesgo.

Los biomarcadores se pueden clasificar en cinco grupos según su función biológica<sup>49</sup>, entre los que cabe destacar:

- Actúan en la aceleración y proliferación del ciclo celular como el EGFR, Ciclina D1, Ki 67, PCNA y Akt1. Este tipo de marcadores han sido

ampliamente exploraron en lesiones precancerosas de la cavidad oral, siendo el grupo más conflictivo en cuanto a resultados. La expresión del EGFR es el más estudiado y ha mostrado significancia pronóstica en muchas investigaciones. Según Agra et al<sup>50</sup>, la sobreexpresión de este marcador implica mal pronóstico, relacionado con una resistencia al tratamiento radioterápico.

- Supresión y apoptosis tumoral como p53/p63, p21/p27, Bcl-2, pRb y survivin. Este grupo de marcadores han presentado un gran interés terapéutico y pronóstico, siendo el más prevalente en las revisiones, en particular p53 y Bcl-2, objetivándose una asociación significativa de la expresión de los genes p53 y p63 con el pronóstico del cáncer en todos los estudios, relacionándose una sobreexpresión de p53 con un pronóstico favorable. En lo que se refiere a Bcl-2, casi todos los estudios, asocian unos niveles altos de expresión con un mal pronóstico.
- Biomarcadores de hipoxia como HIF-1 $\alpha$ , anhidrasa carbónica IX, GLUT-1 y EPOR. Estos marcadores se han asociado con crecimiento tumoral agresivo y fracaso del tratamiento en varios tumores sólidos humanos. Según Hoogsteen et al<sup>51</sup>, la hipoxia tumoral es un factor importante que determina la respuesta del cáncer al tratamiento. El marcador más representativo de este grupo es HIF-1 $\alpha$ , sin embargo, existen pocos estudios sobre la expresión de estas proteínas, y basado en los presentes datos, es difícil determinar la relevancia pronostica de los mismos
- Biomarcadores de angiogénesis como VEGF, CD105 y Eph receptor tirosina kinasa. A pesar de la importancia de la angiogénesis en el desarrollo tumoral, pocos estudios han considerado el valor pronóstico de estos marcadores. VEGF ha sido el marcador más investigado, jugando un papel importante en el reclutamiento y mantenimiento de la vascularización tumoral. La significancia pronostica de la expresión de este marcador en los pacientes con COCE, parece asociarse a una disminución de la supervivencia global.

- Biomarcadores de degradación y adhesión celular como MMPs, CD44, Cadherina, Cateninas y Versican. El MMPs es el marcador más estudiado dentro de este grupo, y se piensa que su actividad es necesaria para la angiogenesis tumoral, invasión y diseminación metastásicas, a pesar que su valor predictivo no está claro. Debido a esto, se está investigando con algunos inhibidores específicos de este marcador, como terapia potencial en el tratamiento del cáncer.

En los últimos años se ha producido un progreso significativo en la identificación y conocimiento de los biomarcadores pronósticos, que podrían implicar una predicción de la agresividad del tumor. La clasificación TNM no puede predecir factores biológicos de las células tumorales, por lo tanto, no resulta útil a la hora de establecer un pronóstico individualizado, y en este sentido la identificación de algunos de estos factores en el momento del diagnóstico, permitiría identificar aquellos pacientes afectados de tumores más agresivos, y por consecuencia, susceptibles de tratamientos más agresivos, así como alternativas terapéuticas prometedoras, tales como el uso de algunos inhibidores moleculares de biomarcadores específicos

Hoy por hoy, una gran colección de biomarcadores ha sido asociada como predictores pronósticos del cáncer de cabeza y cuello, sin embargo, siguen existiendo resultados contradictorios en los diferentes estudios, que podrían ser atribuidas a la utilización de diferentes métodos en la evaluación de la expresión de los biomarcadores, así como a la heterogeneidad de las muestras (tabla 3).

<b>Biomarcadores</b>	<b>Función</b>	<b>Significancia/Asociación</b>
<b>TP53 (p53)</b>	Regulación ciclo celular	Desciende supervivencia global
<b>CDKN2A (p16)</b>	Progresión ciclo celular	Desciende supervivencia global
<b>CDKN1A (p21)</b>	Regulación ciclo celular	Tumorigénesis
<b>CDKN1B (p27)</b>	Progresión ciclo celular	Pronóstico malo
<b>MDM2</b>	Regulación ciclo celular	Tumorigénesis
<b>MGMT</b>	Promotor metilación	Desciende supervivencia global
<b>EGFR</b>	Proliferación celular, crecimiento	Metástasis linfáticas, curso clínico más rápido, objetivo de terapias genéticas
<b>ERBB2</b>	Proliferación celular, crecimiento	Curso clínico más rápido
<b>RARB</b>	Crecimiento celular y diferenciación	Desciende supervivencia global
<b>MYC</b>	Crecimiento celular, apoptosis	Progresión tumoral
<b>BCR-ABL1</b>	Regulación ciclo celular y diferenciación	Progresión tumoral
<b>RAS</b>	Señalización, crecimiento	Pronóstico malo
<b>CCND1</b>	Regulación ciclo celular	Metástasis linfáticas, curso clínico más rápido
<b>STAT-3</b>	Señalización citoquinas, proliferación celular	Disminuye supervivencia
<b>VEGF</b>	Angiogenesis	Objetivo de terapias genéticas
<b>EBV</b>	Regulación ciclo celular	Diagnóstico y screening
<b>HPV</b>	Regulación ciclo celular, apoptosis	Mejora pronóstico, control local

Tabla 3. Modificado de la tabla de Da Silva SD<sup>52</sup>. Biomarcadores en carcinoma oral

Para proporcionar medidas adecuadas de predictibilidad y mejorar la calidad de los estudios de los biomarcadores pronósticos en el cáncer, REMARK establece una serie de recomendaciones o guías para estandarizar futuros estudios de marcadores moleculares<sup>49</sup>.

Actualmente se conoce que el inicio de la carcinogénesis se debe a la aparición de los llamados oncogenes, los cuales son genes que por una mutación en su secuencia de DNA, se transforman en genes que inducen la proliferación celular sin control. Por otra parte existen genes, que cuya principal misión es la vigilancia de estos oncogenes, favoreciendo el bloqueo de los mismos, son los llamados genes supresores tumorales. Por lo tanto la carcinogénesis es inducida por la aparición de oncogenes o por la inactivación de los genes supresores tumorales. Una serie de alteraciones cromosómicas han sido claramente descritas e implicadas en la patogénesis del cáncer (tabla 4), pero el concepto fundamental en el cáncer es la sobreexpresión de oncogenes y/o bloqueo de genes supresores tumorales<sup>53</sup>.

<b>Cromosoma</b>	<b>Región cromosómica- alteración</b>
<b>1</b>	Pérdida 1p36.3
<b>2</b>	Pérdida 2q35, 2q36
<b>3</b>	Pérdida 3p13-14, 3p21, 3p25; adquisición 3q25-ter
<b>4</b>	Pérdida 4q25, 4q31-32
<b>5</b>	Pérdida 5q21-22; adquisición 5p
<b>6</b>	Pérdida 6q13, 6q25
<b>7</b>	Pérdida 7q31; Adquisición 7p11

<b>8</b>	Pérdida 8p21, 8p22, 8p23; adquisición 8q22, 8q23-ter
<b>9</b>	Pérdida 9p21
<b>10</b>	Pérdida 10q23, 10q26
<b>11</b>	Pérdida 11q22.2-22.3; adquisición 11q13
<b>12</b>	Adquisición 12p12.2-13
<b>13</b>	Pérdida 13q14.3
<b>14</b>	Adquisición 14q31-32.2
<b>15</b>	Adquisición 15q15
<b>16</b>	Adquisición 16q23-24
<b>17</b>	Pérdida 17p13; adquisición 17q24-24
<b>18</b>	Pérdida 18q; adquisición 18p
<b>19</b>	Adquisición 19q
<b>20</b>	Pérdida 20p11.2; adquisición 20q
<b>21</b>	Pérdida 21q11.1, 21q21, 21q22.2
<b>22</b>	Pérdida 22q13

Tabla 4. Modificado de la tabla de Da Silva SD et al.<sup>52</sup>. Alteraciones cromosómicas relacionadas con el carcinoma oral

## **Cuadro Clínico**

### *Síntomas*

En lo que se refiere a la sintomatología clínica de los carcinomas orales de células escamosas, el síntoma más prevalente, sin ningún tipo de duda, es el dolor que representa el 30-40% de las quejas de estos pacientes<sup>54</sup>. Aunque el dolor es el síntoma principal, este surge solo cuando las lesiones han alcanzado un tamaño considerable, es decir, es más propio de lesiones en estadios avanzados que en estadios iniciales, donde pudieran pasar inadvertida, suponiendo en ocasiones, un retraso en el diagnóstico, por la ausencia de demanda sanitaria por parte del paciente. La intensidad del dolor va a ser variable de un paciente a otro, pudiendo variar desde unas simples molestias inespecíficas hasta un dolor intenso y severo. Cuffari et <sup>55</sup> en un estudio sobre pacientes afectos de carcinoma oral de células escamosas describieron hasta doce tipos de dolores con la siguiente prevalencia: faringodinia (37,6%), dolor lingual (14,0%), dolor oral (12,9%), odinofagia (11,1%), dolor dental (5,9%), dolor en paladar (4,1%), sensación de ardor (3,3%), dolor gingival (2,2%), dolor durante la masticación (1,1%), dolor a nivel cervical (1,1%) y dolor facial (0,7%) y puso de manifiesto que la aparición del dolor, en la lengua y en la lengua/suelo de boca, estaba relacionado con el estadio TNM. Barnes et al<sup>56</sup> pusieron de manifiesto que en algunas localizaciones, como en la lengua y en el suelo de boca, el dolor podía aparecer de forma más precoz, sobre todo en la lengua, ya que es una estructura muscular móvil que inevitablemente roza con los dientes, sin embargo, en otras localizaciones como labio y mucosa yugal, solo aparece en estadios avanzados.

En función de la localización del tumor pueden aparecer otros tipos de síntomas, entre los que cabe destacar dolor de oído, hemorragias, movilidad dental y fracturas óseas patológicas, disnea, disfagia, disartria, retraso en la cicatrización alveolar postexodoncia, obstrucción nasal, epistaxis, problemas de adaptación de prótesis, trismus y parestesias

El término parestesias hace referencia a un defecto sensorial en el territorio inervado por un determinado nervio, y tiene un gran valor diagnóstico, porque

podría ser el síntoma inicial de una enfermedad de naturaleza maligna, ya sea local o a distancia. Dentro de las parestesias, cabe reseñar la neuropatía mentoniana o también llamado síndrome del mentón adormecido o entumecido, que es un defecto sensorial, manifestado como parestesias o disestesias en el territorio inervado por el nervio dentario inferior o el nervio mentoniano. En la etiología de esta neuropatía mental se ha implicado diferentes patologías, tanto a nivel local como infecciones odontogénicas, quistes, tumores, iatrogenias durante la infiltración anestésica, durante la cirugía de dientes impactados y tratamientos endodónticos<sup>57</sup>, e incluso a distancia, por lesiones desmielinizantes<sup>58</sup> o lesiones cerebrales. También se ha descrito una entidad denominada neuropatía sensorial trigeminal benigna, relacionada con infecciones por virus del herpes simples<sup>59</sup>. La presencia de una pérdida de sensibilidad de aparición espontánea, en ausencia de cualquiera de las causas anteriores, y acompañada de una lesión a nivel intraoral, ya sea en tejidos blandos u óseos, es un dato a tener en cuenta, porque mientras no se demuestre lo contrario, implica que la lesión es de naturaleza maligna, e indica progresión y ensombrecimiento pronóstico, sobre todo si son de origen metastásico. La patogénesis de la neuropatía mental maligna permanece incierta, aunque se han propuesto una serie de hipótesis en la explicación de este defecto sensorial<sup>60</sup>. La más aceptada es la compresión del nervio dentario inferior por metástasis óseas mandibulares de tumores de otra localización, o por infiltración del mismo por un tumor en proximidad. Sanchis et al<sup>61</sup>, realizaron un estudio sobre 22 pacientes que presentaban neuropatía mental, y los subdividieron en dos grupos, según el tumor primario estaba en el territorio oral y maxilofacial o a distancia. Estos autores concluyen que el síndrome del mentón adormecido es un importante síntoma pronóstico, determinando el grado de infiltración de lesiones intraorales, y en algunos casos podría ser indicativo de la existencia de un tumor primario (identificado o no), con baja supervivencia a corto plazo.

Ocasionalmente los pacientes pueden debutar con la presencia de una masa cervical, indurada, adherida a planos profundos, en ausencia de otra sintomatología. Alrededor de un 5% de las adenopatías cervicales no se acompañan de un tumor primario aparente, denominándose adenopatías de

origen desconocido. En estos casos el primario suele estar presente, por orden de predilección en base de lengua, amígdala o nasofaringe<sup>62</sup>. En estadios terminales los pacientes pueden desarrollar fístulas cutáneas, anemia severa, pérdida de peso y caquexia<sup>63</sup>. Gorsky et al<sup>64</sup> publicaron en 2004 un estudio sobre 322 pacientes diagnosticados de carcinoma de lengua, encontrando que el principal síntoma era el dolor de lengua (66,5%), mientras que el 29% presentaban una tumoración en la lengua. Síntomas tales como dolor de oído, cambios en la voz, disfagia, disnea y masas cervicales eran más frecuentes en aquellos carcinomas situados más posteriores, en la base de la lengua.

### *Localización*

El carcinoma oral de células escamosas puede aparecer en cualquier localización, sin embargo la lengua y el suelo de boca son las áreas donde con mayor frecuencia podemos encontrarlos, representando el 50% de los casos, principalmente en países occidentales. Otras áreas involucradas son mucosa bucal, trigono retromolar, encía, paladar blando y, menos frecuentemente base de lengua y paladar óseo. Existen autores que consideran el labio como la localización más frecuente en determinadas áreas geográficas.

Hirata et al<sup>65</sup> en su estudio sobre 478 carcinomas de la cavidad oral, excluyendo aquellos localizados en el labio, por no considerar esta región anatómica como intraoral, encontraron que en el 40% de los casos, la localización era la lengua (27% en los dos tercios anteriores y 13% en el tercio posterior), en un 33% de los casos, el carcinoma asentaba sobre el suelo de boca, en un 12% en paladar, 12% en reborde alveolar y en un 3% en mucosa bucal

### *Formas de presentación clínica*

Los carcinomas orales de células escamosas en estadios avanzados tienen unas características clínicas inconfundibles, que en la mayoría de los casos no supone ningún tipo de problema a la hora de plantear un diagnóstico de sospecha de malignidad, sin embargo, en estadios iniciales pueden presentar diversas formas clínicas que pueden inducir al error diagnóstico. En cualquier caso, el diagnóstico definitivo es mediante análisis histológico tras biopsia.

Para una correcta identificación de estas lesiones se hace necesaria una correcta exploración clínica de toda la cavidad oral, con especial interés de aquellas zonas donde el asiento de estos tumores es más prevalente, como son la lengua y el suelo de boca. Junto con esta exploración inicial de la cavidad oral, es recomendada una palpación exhaustiva de la región cervical, en busca de masas o adenopatías, que sugieran diseminación metastásica<sup>62</sup>.

Estas lesiones pueden presentar un tamaño variable, que abarca desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros en los casos más avanzados. Las lesiones asintomáticas, en el 69% de los casos son menores a 2 centímetros y en el 23% son menores de 1 centímetro. Brandizzi et al<sup>66</sup> en un estudio en Buenos Aires sobre 274 casos de carcinomas de la cavidad oral encontraron que un 29% de sus pacientes tenían un tamaño tumoral inferior a los 2 centímetros, un 46% presentaban un tamaño entre 2 y 4 centímetros y un 18% eran mayores de 4 centímetros. Vallecillo Campilla et al<sup>67</sup> establecen una correlación entre el tamaño tumoral y el pronóstico, estableciendo que los tumores que superan los 4 centímetros tienen 1.89 más riesgo de muerte que los tumores de menos de 4 centímetros.

#### *Estadios iniciales*

La forma clínica de presentación del carcinoma oral de células escamosas en estadios iniciales, como se ha comentado con anterioridad, puede plantear dudas con respecto al carácter maligno o no de la misma. La forma de presentación típica en estos estadios iniciales es en forma de una placa roja o eritroplasia, acompañada o no de áreas de color blanco, ligeramente rugosa y bien delimitada (eritroleucoplasia)<sup>54</sup>. Ante cualquiera de estas lesiones, con una persistencia mayor a las 3 semanas y un cambio en su aspecto o textura, haciéndose más indurada, hay que descartar malignidad.

#### *Estadios avanzados*

En los estadios avanzados, las lesiones adoptan una morfología clínica que la hacen inconfundibles y su malignidad difícilmente puede pasar desapercibida por parte del clínico. La forma más común de presentación es en forma de úlcera, de tamaño variable, de fondo necrótico y bordes irregulares, evertidos e

indurados, con sensación de infiltración en profundidad a los tejidos adyacentes. Cuando alcanza un tamaño considerable, es característica la aparición de un dolor intenso, irradiado desde la lesión hasta el oído. En otras ocasiones no aparece como esta úlcera clásica, sino como una tumoración exofítica, sobreelevada, indurada y de base de implantación amplia, de bordes poco definidos, con superficie nodular y verrucosa. Existe una forma clínica denominada como mixta, que sería una combinación de las dos anteriores.

Scully C and Bagan JV<sup>53</sup>, establecen como características sugestiva de carcinoma oral de células escamosas las recogidas en la tabla 5

- 
- Lesión roja ( eritroplasia)
  - Lesión roja con áreas blancas (eritroleucoplasia)
  - Lesiones blancas irregulares (leucoplasia verrugosa proliferativa)
  - Tumoración
  - Úlcera con fisuras o márgenes exofíticos sobreelevados
  - Dolor o entumecimiento
  - Tumoración con un incremento anormal de la trama vascular
  - Pérdidas dentarias
  - Ausencia de cicatrización del alveolo tras extracción

---

Tabla 5. Características sugestivas de carcinoma oral de células escamosas

### Estadíaje clínico

Para el seguimiento clínico y terapéutico se utiliza la clasificación TNM de la AJC (American Joint Comité) que se basa en tres parámetros fundamentales:

<b>T0</b>	<b>No evidencia de tumor primario</b>
<b>Tis</b>	Carcinoma "in situ"
<b>T1</b>	Tumor menor o igual a 2 cms
<b>T2</b>	Tumor de 2-4 cms.
<b>T3</b>	Tumor igual o mayor de 4cms
<b>T4a</b>	Tumor que afecta a hueso cortical, seno maxilar o piel
<b>T4b</b>	Afectación del espacio masticador, pterigoides o base cráneo

Tabla 6. Parámetro "T" (tamaño tumoral) de la clasificación TNM

<b>N0</b>	<b>No hay metástasis ganglionares</b>
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio homolateral menor o igual de 3 cms.
<b>N2a</b>	Metástasis en un ganglio homolateral con un tamaño de 3-6 cms.
<b>N2b</b>	Metástasis en múltiples ganglios homolaterales, ninguno mayor de 6 cms.
<b>N2c</b>	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cms
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios mayor de 6 cms.

Tabla 7. Parámetro "N" (Adenopatías cervicales) de la clasificación TNM

<b>Mo</b>	<b>Ausencia de metástasis a distancia</b>
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

Tabla 8. Parámetro “M” (metástasis a distancia) de la clasificación TNM

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1</b>	Estadio I	Estadio III	Estadio IVa	Estadio IVb
<b>T2</b>	Estadio II	Estadio III	Estadio IVa	Estadio IVb
<b>T3</b>	Estadio III	Estadio III	Estadio IVa	Estadio IVb
<b>T4a</b>	Estadio IVa	Estadio IVa	Estadio IVa	Estadio IVb
<b>T4b</b>	Estadio IVb	Estadio IVb	Estadio IVb	Estadio IVb
Estadio IVc cualquier T Cualquier N M1				

Tabla 9. Estadio tumoral “E”

Las cadenas linfáticas cervicales que con mayor frecuencia pueden ser afectadas en los pacientes con carcinoma oral de células escamosas son las submaxilares y los niveles yugular alto y medio. Las metástasis a distancia por diseminación hematológica suelen ser con mayor frecuencia a pulmón, hígado y huesos.

Los estadios I y II se consideran iniciales, ya que en ellos el tumor presenta un diámetro inferior a los 4 centímetros y no presenta metástasis ganglionares ni a distancia, y son en estos estadios iniciales donde se observan mayor tasa de supervivencia, mientras que los estadios III y IV implican un peor pronóstico y por consecuencia una mayor tasa de mortalidad. Kreppel et al <sup>68</sup> realizaron un estudio con el propósito de evaluar el valor pronóstico de la sexta edición de la clasificación TNM de la UICC/AJC (Unión internacional contra el cáncer/ American joint comité). Los resultados mostraban un impacto significativo con respecto al parámetro T (P=0,009), N (P<0,001) y el estadio de la UICC (P<0,001) en la supervivencia global. Sin embargo no encontraron diferencias significativas, en cuanto a la supervivencia, entre los T4a y T4b (P=0,176) y los estadios IVa y IVb (P=0,306), con lo que se puede concluir que los parámetros

T y N son buenos predictores de la supervivencia global en pacientes con carcinoma oral de células escamosas, sin embargo la subdivisiones en T4a y T4b y los estadios IVa y IVb no muestran diferencias significativas.

## Diagnóstico

Como en toda patología, en el diagnóstico de pacientes con carcinomas orales comienza con una correcta exploración de la cavidad oral y región cervical. Downer et al<sup>69</sup> en un estudio en 2004 encontraron que la exploración convencional tenía una sensibilidad en torno al 84% y una especificidad del 96%, sin embargo, la exploración clínica convencional tiene como inconvenientes que va a depender de la habilidad y conocimiento del examinador, no siempre identifica las lesiones iniciales, no siempre identifica lesiones benignas de malignas, y no siempre discrimina entre lesiones progresivas y lesiones no progresivas, por lo tanto se puede concluir que no existe suficiente evidencia científica que apoye la exploración convencional como método adecuado de screening del cáncer oral y que es necesario el uso de técnicas diagnósticas complementarias para el diagnóstico precoz de estos pacientes.

Como se ha comentado con anterioridad, las características clínicas de un carcinoma oral de células escamosas, en estadios avanzados, son tan típicas, que no plantean dudas con respecto al carácter maligno de la lesión, y podemos establecer fácilmente un diagnóstico clínico de sospecha, que debe confirmarse siempre, con un análisis histológico tras la toma de una biopsia, que nos permitirá al mismo tiempo, establecer un diagnóstico diferencial con otras lesiones malignas de la cavidad oral, aunque menos frecuentes, como el linfoma, metástasis y sarcomas.

La dificultad reside en saber identificar la existencia de malignidad en lesiones en fases iniciales, donde resulta más fácil equivocarse y llegar a un diagnóstico clínico erróneo, y son en estas fases donde resulta de vital importancia llegar al diagnóstico, porque va a marcar la supervivencia global del paciente, ya que en estos estadios precoces, la tasa de supervivencia puede rondar en torno al 80-90%, que va siendo menor conforme nos retrasamos en el diagnóstico (Tabla 10). Brandizzi et al<sup>66</sup> en su estudio sobre 274 pacientes comprobaron que solo un 34% estaban en estadios iniciales (18% estadio I y 16% estadio II), mientras que el 66% restante ya estaban en estadios avanzados (estadio III y IV), implicando peor pronóstico (Tabla 11).

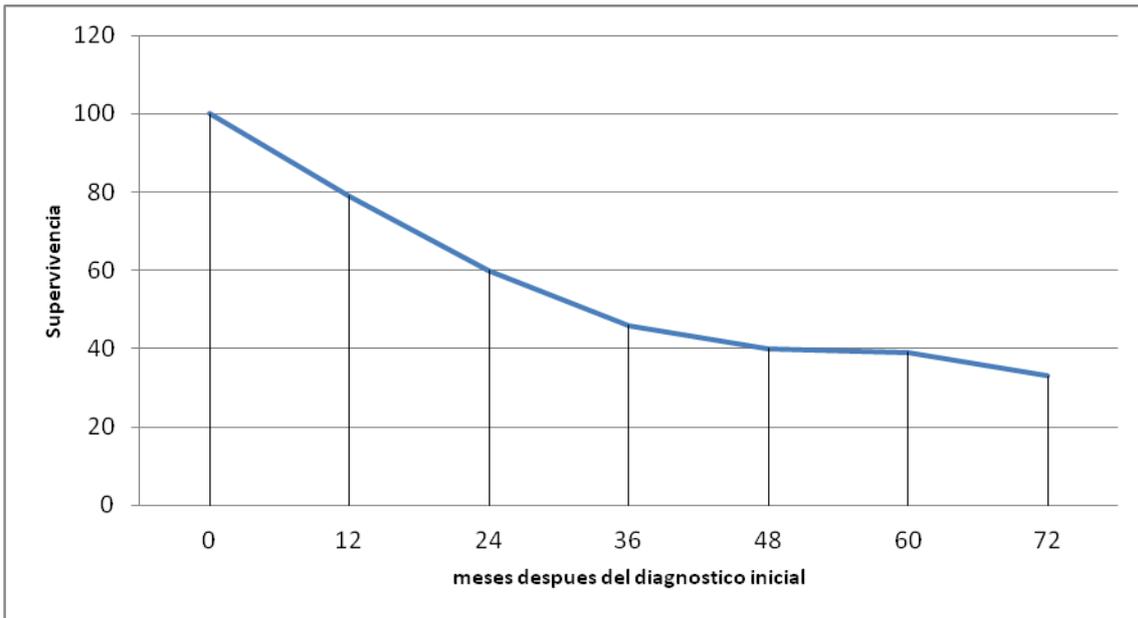


Tabla 10. Curvas de supervivencia del carcinoma oral. Brandizzi et al<sup>66</sup>

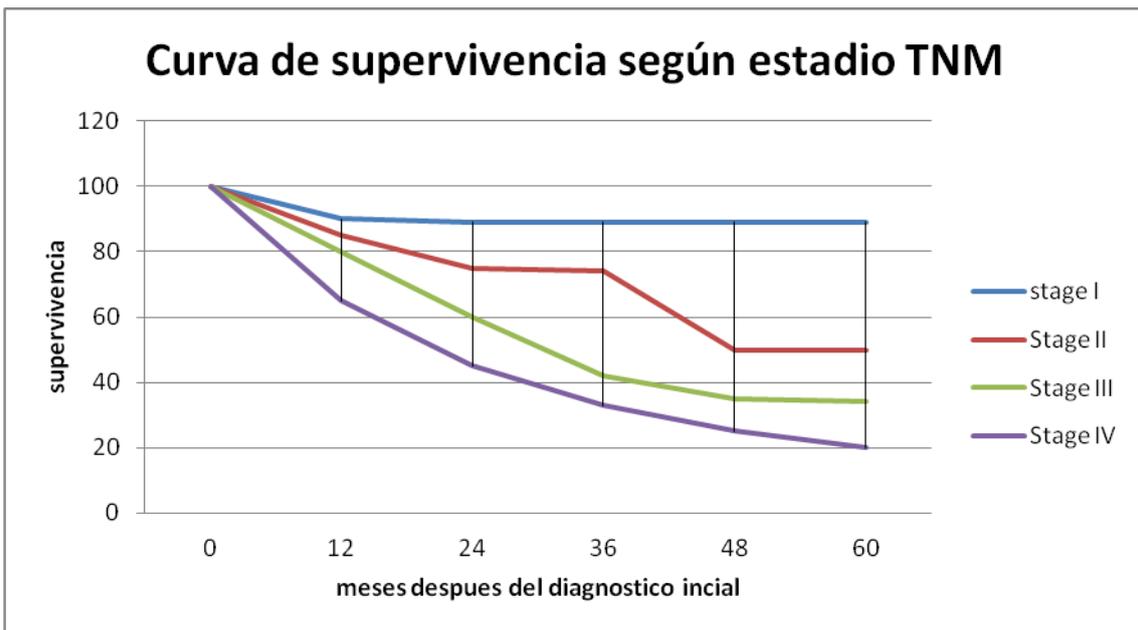


Tabla 11. Curva de supervivencia según estadio. Brandizzi et al<sup>66</sup>

Hoy por hoy, la prueba diagnóstica por excelencia, que permite un diagnóstico definitivo, y por lo tanto confirmar el diagnóstico clínico de sospecha, es la biopsia y posterior análisis histopatológico. La biopsia no es más que la toma de una muestra de la lesión que nos interesa, ya sea mediante la toma de una cuña de tejido o mediante punch. A la hora de establecer un diagnóstico

adecuado, es necesario familiarizarse con esta técnica, ya que es de gran importancia tomar una muestra representativa de la lesión, que generalmente se lleva a cabo en la periferia de la misma, con un tamaño suficiente para su posterior evaluación, incluyendo parte del tejido sano adyacente, y que tenga la suficiente profundidad, para determinar el grado de invasión por parte del patólogo. En las lesiones que se encuentra en fases precoces, debemos tomarla de aquella zona que tenga más alteración clínicamente, y en los estadios avanzados, se suele hacer en los bordes de la lesión o zonas induradas o de carácter infiltrativo de su vecindad. Si ante la alta sospecha de malignidad desde un punto de vista clínico, la biopsia resulta negativa o poco específica, es de obligación repetir la toma de biopsia, ya que en muchas ocasiones, por ejemplo, carcinomas con un componente de queratinización elevado, de tal forma que si la muestra es muy superficial, el patólogo puede no tener información de invasión, y por lo tanto la considera como negativa.

La histología muestra la presencia de proliferación de nidos, cordones o islotes neoplásicos que recuerdan en mayor o menor grado el epitelio escamoso de donde derivan y que tienden a invadir el tejido conectivo subyacente. Se han propuestos diversas clasificaciones desde el punto de vista patológico, siendo la más aceptada la de la OMS<sup>56</sup>, que los divide en tres grados de diferenciación:

- Bien diferenciados (G1): Presentan una gran semejanza con las células epiteliales de las que derivan, con abundante formación de queratina en forma de perlas córneas o como queratinización celular individual. Tanto el número de mitosis como la presencia de atipias son escasas en este grado de diferenciación. Llama la atención un marcado infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario peritumoral.
- Moderadamente diferenciados (G2): En este grado, la similitud con las células epiteliales de las que derivan es menor, y por el contrario existe un incremento del número de atipias y de mitosis. La formación de perlas córneas y queratinización individual están disminuidas.
- Pobrementemente o poco indiferenciado (G3): La similitud con las células epiteliales es inexistente, hasta al punto que es difícil establecer su

origen escamoso, teniendo que recurrir a técnicas inmunohistoquímicas para demostrar la positividad de citoqueratinas. En este tipo de lesiones es característico la presencia de un gran pleomorfismo y un elevado número de mitosis.

El tumor se va a clasificar según el área más indiferenciada, y se ha podido establecer una correlación entre la gradación histológica del tumor y el pronóstico del paciente, siendo de peor pronóstico cuanto más indiferenciado sea el tumor. Seoane et al<sup>70</sup> en un estudio realizado sobre 88 pacientes pusieron de manifiesto que el 58% de los mismos presentaban, a nivel histológico, un carcinoma moderadamente diferenciado, un 33% eran bien diferenciados y un 9% pobremente diferenciado y encontró una fuerte relación entre estadios avanzados y tumores moderados o pobremente diferenciado. Arduino et al<sup>71</sup> encontraron en un estudio sobre 334 pacientes, una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación tumoral y la supervivencia a los 5 y 10 años. (Tabla 12)

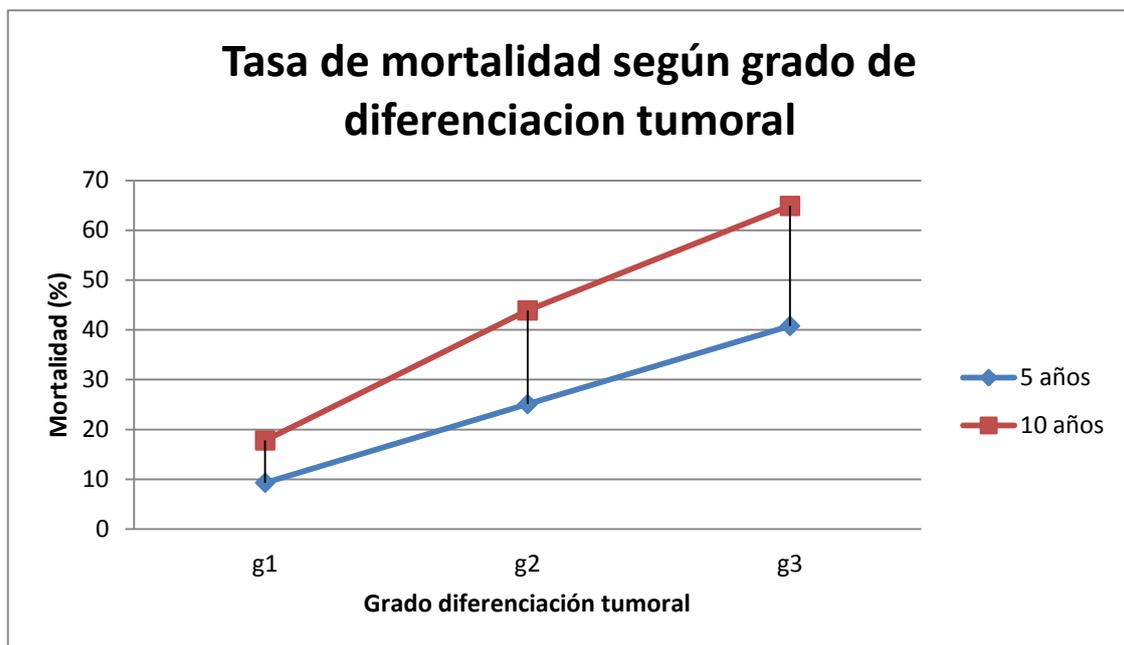


Tabla12. Tasa de mortalidad según el grado de diferenciación tumoral. Arduino et al.<sup>71</sup>

En algunos casos nos encontraremos con lesiones submucosas, de difícil acceso, o bien a nivel cervical, donde una biopsia mediante cervicotomía podría suponer una mayor morbilidad, en estos casos puede ser de gran utilidad la Punción aspiración con aguja fina (PAAF), que es una técnica

sencilla, rápida, precisa, escasamente invasiva y barata, con la que se pueden obtener células aisladas o bloques celulares, en cantidad suficiente como para establecer un diagnóstico en manos de un personal experimentado. En lesiones más profundas, pueden realizarse punciones guiadas por ecografía. Florentine BD. et al<sup>72</sup> en un análisis retrospectivo de 730 punciones, realizadas e interpretadas por un citopatólogo experto, encontraron una sensibilidad del 93%, una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo de 99%, por lo que concluyen que es una técnica a tener en cuenta en el diagnóstico de masas palpables, y abogan por un aprendizaje de los patólogos que manejan esta técnica y el establecimiento de servicios especializados. Candido dos Santos AP et al<sup>73</sup> realizaron un estudio cuyo principal objetivo era determinar la sensibilidad, especificidad y la precisión de la punción aspiración con aguja fina. Para ello seleccionaron 50 pacientes con nódulos submucosos en cavidad oral y regiones de la cabeza y el cuello, realizándoles a todos ellos punciones y biopsias para un análisis comparativo. Sus resultados mostraron una sensibilidad del 75%, especificidad del 96% y una precisión de 58,8%. Las tasas de falsos positivos y falsos negativos fueron de 6,7% y 13,3% respectivamente. Con respecto al valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, sus tasas fueron de 86% y 93%. Las punciones no concluyentes fueron de 16/50(32%), esta tasa tan elevada la explicaban por la inexperiencia en la colección de células, dificultad en la interpretación de los frotis, artefactos como necrosis y alto contenido en sangre y frotis pobres e inadecuados. Estos autores concluyen que la PAAF muestra una alta tasa de éxitos para identificar si se tratan de lesiones benignas o malignas, pero con poca precisión para establecer un diagnóstico definitivo.

Miyamoto R et al<sup>74</sup> establecen que el análisis de la aberración numérica de un clon específico para el gen de la ciclina D1 (CCND1) mediante fluorescencia en hibridación in situ del material obtenido por punción aspiración con aguja fina puede ser un útil y práctico método para predecir agresividad tumoral, recurrencias y resultados clínicos en pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Otros autores también en esta misma línea, propugnan que la detección de anomalías cromosómicas en el material obtenido por PAAF,

mediante fluorescencia e hibridación in situ es una técnica útil para predecir aquellos tumores con gran tendencia a la recurrencia y de peor pronóstico<sup>75</sup>

Para el diagnóstico de estos pacientes es necesario, además de en la histología, apoyarse en otros estudios complementarios, que nos pueden dar información adicional, en este sentido es necesario la realización de pruebas de imagen, que van desde radiologías simples, hasta pruebas mucho más sofisticadas.

La ortopantomografía es una prueba radiológica simple, que puede tener valor, como exploración inicial de un paciente con cáncer oral, para determinar la presencia o no de invasión ósea. Hendrikx AW et al.<sup>76</sup> encontraron que esta prueba tenía una sensibilidad y especificidad del 55% y 92% respectivamente, en la detección de invasión ósea por parte del carcinoma oral de células escamosas, valores que son significativamente inferiores a otros métodos diagnósticos, por lo que este método ha quedado relevado, exclusivamente para la valoración de la salud bucodental del paciente, previo y posterior al tratamiento oncológico.

Existen otras pruebas diagnósticas, que si bien no son específicas para este tipo de cánceres si puede ser de gran utilidad, sobre todo en el estudio de diseminación a distancia, como pueden ser la gammagrafía ósea que va a detectar metástasis óseas a distancia, aunque es poco específica, el TC toraco abdominal para valorar la afectación de vísceras abdominales, la radiografía de tórax que puede ser una prueba que nos indique la presencia de metástasis pulmonares o no, ya que aproximadamente un 1% de los pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello tendrán un primario sincrónico en pulmón<sup>77</sup>.

La ecografía del área cervical puede ser de gran utilidad para la detección de la extensión y localización de la afectación ganglionar cervical<sup>78</sup>. Esta probablemente sea la prueba más inocua e indolora que existe para el estudio de las adenopatías, basándose en la emisión de ultrasonidos y posterior recogida del “eco”, que se traducen en imágenes<sup>79</sup> y además permite un control directo de punción en la PAAF, siendo una técnica asequible y relativamente rápida. Pierde potencialidad en lesiones profundas y en pacientes con cuello

grueso, aunque es muy útil en manos experimentadas en todas las lesiones superficiales. Es muy dependiente del explorador<sup>80</sup>. El eco doppler nos permite obtener información sobre el flujo vascular de la lesión.

Existen diferentes estudios en la literatura que valoran la utilidad de la ultrasonografía en el diagnóstico diferencial de las linfadenopatías, así caben destacar el estudio de Khanna R et al<sup>81</sup> sobre 192 pacientes y un total de 730 nódulos linfáticos, donde estudiaron diferentes parámetros, en el que pudieron observar que las características ecográficas de las adenopatías metastásicas eran que tenían menor L/S ratio, es decir se tratan de lesiones más esféricas, en la mayoría de sus pacientes, la media era en torno a  $1,2 \pm 0,3$ ; la ausencia de hilio de encontró en el 83% de las mismas; centro hipoecoico en el 61% de los casos, que refleja necrosis central, y la tendencia a la fusión entre adenopatías aparecía en el 66% de las adenopatías metastásicas, lo que denota extensión extracapsular, y por lo tanto peor pronóstico. Estos autores concluyen que la ecografía cervical puede aportar importante información sobre las adenopatías cervicales, las características sonográficas podrían ser usadas en conjunción con los hallazgos histológicos de la PAAF y podrían ser importantes en casos citológicamente indeterminados.

Ashraf M et al<sup>82</sup> realizan un estudio que compara la evaluación de las adenopatías metastásicas por ultrasonografía y tomografía computerizada en 584 pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, y encontraron que la sensibilidad de la ecografía fue de un 91.8% por un 83% de la tomografía computerizada, mientras que la especificidad de la ecografía fue de 97%, frente al 93% de la tomografía. El valor predictivo positivo de la ultrasonografía y la tomografía computerizada fue de 95,6% y 91,3% respectivamente; el valor predictivo negativo en ultrasonografía fue de 95,4% y en la tomografía de 89,6%, por lo que estos autores concluyen que la precisión y sensibilidad de la ultrasonografía en la detección de adenopatías metastásicas se está convirtiendo en una herramienta barata y potencialmente prometedora para el estadiaje cervical.

Kagawa et al<sup>83</sup> realizaron un estudio cuyo principal objetivo era evaluar cuantitativamente la relación entre la vascularización dentro de la adenopatía y tamaño de la misma mediante ecografías doppler de pacientes con cáncer oral, y pudieron comprobar que un incremento en la vascularización, es un hallazgo característico del eco doppler en pequeñas adenopatías metastásicas. Pudieron comprobar que el índice vascular era más alto en adenopatías metastásicas que en adenopatías benignas, y que en las primeras, este índice va disminuyendo conforme aumenta el tamaño de la misma.

La tomografía axial computerizada, tomografía computerizada (CT) o scanner es una técnica de imagen es un método con gran resolución espacial, sobre todo con contraste endovenoso, y muy rápida de realizar con los modernos equipos. Sus imágenes son reproducibles y pueden ser valoradas por distintos profesionales<sup>84</sup>. La CT es una prueba diagnóstica muy útil para valorar la extensión y realizar un estadiaje de los canceres de cabeza y cuello. Entre sus ventajas cabe reseñar que es una prueba rápida de realizar, que ofrece nitidez de imágenes que todavía no se han superado con la resonancia magnética, como es la visualización de ganglios y el hueso, y se pueden realizar esta técnica aunque el paciente presente dispositivos metálicos. Es una técnica que también tiene inconvenientes como son la necesidad en ocasiones del uso de contrastes endovenosos, que utiliza radiaciones ionizantes a grandes dosis, que su uso en la cavidad oral en ocasiones se ve limitado por la presencia de amalgamas de platas que producen artefactos y es menos sensible a movimientos del paciente<sup>85</sup>.

Hendrikx AW et al<sup>76</sup> en un estudio retrospectivo preliminar, evaluaron el valor diagnóstico de la tomografía computerizada de haz cónico, como potencial procedimiento preoperatorio estándar para aquellos pacientes con carcinomas orales de células escamosas con invasión ósea, y lo compararon con la ortopantomografía preoperatoria, la resonancia nuclear magnética y el análisis histológico postoperatorio. Los resultados fueron los siguientes. (Tabla 13).

	ORTOPANTOMOGRAFÍA	RNM	CT
SENSIBILIDAD	55%	82%	91%
ESPECIFICIDAD	92%	67%	100%

Tabla 13. Hendriks AW et al<sup>76</sup>

Estos autores concluyen que la tomografía de haz cónico tiene potencial para llegar a ser una herramienta diagnóstica en el procedimiento de screening para predecir la invasión o erosión de los huesos maxilares, pero que este valor podría ser limitado por su relativa baja sensibilidad<sup>76</sup>.

La resonancia nuclear magnética (RNM) utiliza ondas de radiofrecuencia y un poderoso campo magnético en lugar de las radiaciones ionizantes que usaba la tomografía computerizada. La imagen de esta prueba diagnóstica, aunque tiene una menor resolución espacial que la TAC posee una alta resolución en contraste; la ventaja de realizar secuencias multiplanares que nos ofrecen una visión distinta de las diferentes lesiones<sup>86</sup>. Es una prueba crítica para evaluar la infiltración perineural, y no es la prueba más específica para la valoración de la afectación ósea. La imagen se distorsiona menos con la presencia de materiales metálicos en la boca. Menos riesgos de reacciones alérgicas con los contrastes, por lo que es la prueba más útil para valorar adenopatías en pacientes alérgicos. No se puede realizar a pacientes con marcapasos ni con electro estimuladores y está contraindicada en pacientes con prótesis valvulares metálicas o con implantes que puedan ser movilizadas por el potente imán del equipo<sup>85</sup>.

La mayoría de autores coinciden que la TC y la RNM son los métodos diagnósticos por imagen más significativos para establecer un estadiaje tumoral previo al tratamiento de tumores de cabeza y cuello, porque aportan información de la extensión de la lesión, infiltración de grandes vasos y metástasis linfáticas cervicales, facilitando así una correcta planificación del tratamiento y pronóstico<sup>87</sup>. Durante la fase preoperatoria de los pacientes con

carcinomas orales de células escamosas, la TC es esencial para evaluar la lesión primaria y la posibilidad de afectación ósea, y especialmente para ver la presencia o no de metástasis en las cadenas linfáticas cervicales. La RNM es más específica para la valoración del tejido blando, afectación de médula ósea e invasión perineural y ha sido particularmente decisiva en el diagnóstico de pequeñas lesiones<sup>88</sup>. Hoy en día, una interrogante común, es cuál de estas técnicas debe utilizarse en cada paciente en particular. La técnica más ampliamente utilizada es la TC ya que tiene un importante número de ventajas sobre la resonancia nuclear magnética (tabla 14)<sup>85</sup>

	TC	RNM
<b>VENTAJAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia disponibilidad</li> <li>• Bajo costo relativo</li> <li>• Fácil de realizar y reproducible</li> <li>• Tiempo exploración corto por lo que resulta una menor degradación de la imagen producto de los movimientos de tragar y respirar</li> <li>• Mayor detalle hueso</li> <li>• Imágenes multiplanares de alta calidad</li> <li>• Mayor facilidad de interpretación, especialmente respecto a la afectación ganglionar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejor resolución de partes blandas</li> <li>• Ausencia de radiaciones</li> <li>• Se afecta menos la calidad de imagen por la presencia de empastes dentarios</li> </ul>
<b>INCONVENIENTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraste de resolución de partes blandas menor</li> <li>• Requiere administración de contrastes yodados</li> <li>• Exposición radiaciones</li> <li>• Deterioro calidad de imagen por empastes dentarios u otros objetos metalicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tiempo de adquisición de imágenes, haciendo la técnica sensible a artefactos por el movimiento</li> <li>• Menor disponibilidad y elevado costo</li> <li>• Más difícil estadificar tumor</li> <li>• Menos detalle del hueso</li> </ul>

Tabla 14. Comparativa entre tomografía computerizada y resonancia nuclear magnética

Ribero de Paiva et al<sup>89</sup> pusieron de manifiesto en su estudio que no existía concordancia entre el estadiaje clínico y el estadiaje por imagen, encontrando estadios inferiores con la exploración clínica, lo que podría implicar un tratamiento ineficaz. Estos autores, basados en los resultados obtenidos y los

datos de la literatura, declaran que el examen clínico, el análisis histológico y métodos diagnósticos por imagen son necesarios para establecer el estadiaje de pacientes con cáncer oral. Scully and Bagan<sup>90</sup> de acuerdo con otros autores, establecen que la TC y la RNM son las principales herramientas diagnósticas para establecer un estadio tumoral previo al tratamiento.

La PET (tomografía por emisión de positrones) es una técnica diagnóstica por imagen, dentro del campo de la medicina nuclear. Se basa para realizar el diagnóstico, en la obtención de imágenes de la distribución en el organismo de diversas moléculas marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones (radiofármacos), previamente inyectadas en el paciente<sup>91</sup>. La información que proporciona estas imágenes es de índole funcional, metabólica o bioquímica, muy diferente de la información fundamentalmente morfológica, estructural o anatómica que aportan la mayoría de las técnicas diagnósticas por imagen.

La imagen de PET con fluorina-18 fluorodeoxiglucosa ha mostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad que la TC y RNM en la evaluación de los pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello<sup>92</sup>, sin embargo, los resultados del PET raramente cambian la decisión terapéutica en el manejo de pacientes con carcinoma oral de células escamosas. En pacientes con N0, esta técnica no tiene un rol claramente definido<sup>93</sup>. En un cuidadoso estudio, Nahmias et al<sup>94</sup> realizaron una comparación entre las adenopatías identificadas mediante disección cervical y las visualizadas preoperatoriamente mediante el PET/TC. Su estudio incluía 66 pacientes con cáncer oral, 47 de los cuales fueron clasificados como N0 preoperatoriamente y 19 con adenopatías clínicas preoperatorias (N+). En los 47 pacientes con N0, encontraron que la especificidad y sensibilidad del PET/TC para detectar pacientes que presentaban adenopatías metastásicas eran de 82% y 79% respectivamente, con un valor predictivo positivo del 68% y un valor predictivo negativo de 89%. Estos autores<sup>94</sup> concluyeron que debido a que el valor predictivo negativo es del 89% y la tasa de falsos negativos es de 11%, el uso del PET/TC no es una técnica útil para descartar metástasis cervicales ocultas que puedan modificar la decisión del cirujano a la hora de realizar disección cervical o no. Schoder et al<sup>95</sup> encontraron en una cohorte de pacientes con carcinomas orales y cuellos N0, que la PET/TC tenía una sensibilidad y

especificidad de 67% y 85% respectivamente. Ellos determinaron, usando histopatología, que adenopatías de 3mm o menores podrían no ser realmente detectada por esta técnica de imagen.

De todos estos datos podemos sintetizar, que la PET/TC no es una técnica útil como screening en la detección de metástasis ocultas, que junto a su elevado coste, hacen de esta prueba poco practica y accesible para establecer una indicación de disección cervical o no.

A esta técnica, sin embargo si se le ha dado cierta importancia a la hora de identificar metástasis a distancia y posibles recurrencias, y de claro valor en aquellas pacientes con adenopatías de primario desconocido. Los cambios inducidos por los tratamientos empleados en los pacientes con carcinomas orales de células escamosas, hacen difícil la valoración, con técnicas convencionales, de posibles recidivas. Esto obedece a la aparición de fenómenos tales como edema, necrosis, fibrosis, alteraciones anatómicas debido a resecciones quirúrgicas. Las biopsias sobre tejidos previamente dañados tienen el riesgo potencial de desarrollar complicaciones, por lo que su valor informativo se ve claramente mermado. La PET ha demostrado su utilidad como técnica exploratoria de imagen, en la detección precoz de recidivas versus cambios postratamiento<sup>96</sup>. En un estudio comparativo para evaluar los resultados obtenidos con la PET y las técnicas por imagen habituales (RC y RNM), en el diagnóstico de sospecha de recurrencia tumoral en cánceres de cabeza y cuello<sup>97</sup> pudieron comprobar que la sensibilidad y especificidad de la PET fue de 95,6% y 81,8% respectivamente, mientras que para la TC/RNM fueron 65% y 80%, concluyendo que la PET aporta mejores resultados que los estudios convencionales en la detección de recurrencia tumoral.

Las limitaciones significativas de las pruebas de imágenes para la detección de carcinomas necesitan ser consideradas cuando evaluamos a estos pacientes, especialmente cuando queremos identificar metástasis en pacientes con ausencias de adenopatías cervicales en la exploración clínica. Desafortunadamente, a pesar de las mejoras en la resolución y en el software, todas las técnicas por imagen tienen todavía insuficiente sensibilidad para detectar metástasis ocultas en región cervical, ya que un 20-45% de los

pacientes estadiados como N0 por estas técnicas, tenían adenopatías metastásicas en la evaluación histológica postquirúrgica<sup>98,99,100</sup>.

En la actualidad, a pesar de las mejoras existentes en las modalidades terapéuticas, la supervivencia no ha experimentado una mejora significativa en las tasas de supervivencia de los pacientes con carcinomas orales de células escamosas, con un 50% de pacientes que no sobreviven a los 5 años; esta tasa de supervivencia mejora hasta en un 81% de éxito en pacientes diagnosticados en estadios iniciales, la extensión locoregional supone una caída de la supervivencia a un 42% y cae drásticamente a un 17%, cuando aparecen metástasis a distancia<sup>101</sup>

Por lo que de todo esto se deduce que el diagnóstico precoz de estos pacientes, sigue siendo, hoy por hoy, el principal objetivo para mejorar el pronóstico de estos pacientes, y en este sentido se están investigando con diferentes técnicas diagnósticas, no invasivas o mínimamente invasivas, que pueden ayudar en la detección precoz de las lesiones de cáncer oral, así como, de las lesiones precursoras de las mismas (principalmente leucoplasia, eritroplasia y carcinoma “in situ” y su riesgo de progresión a un carcinoma invasivo<sup>102</sup>

La tinción con azul de toluidina o cloruro de tolonio es una técnica que se ha utilizado durante décadas en el diagnóstico de anomalías en la mucosa oral, se trata de un colorante acidófilo metacromático, del grupo de las tiazinas que tiene especial afinidad por los ácidos nucleicos y tejidos anómalos como las lesiones malignas y las displasias, por disponer de mayor densidad nuclear y pérdida de adherencia intercelular que facilita la penetración y retención de este colorante. Con respecto a este colorante se ha publicado mucho, ya en 1989, Rosenberg et al<sup>103</sup> en un meta-análisis pusieron de manifiesto una sensibilidad con un rango de 93,5% a 97,8% y una especificidad de 73,3% a 92,9%. Patton et al<sup>104</sup> en el 2008 estableció una sensibilidad de 85% y una especificidad de 67%.

Eipstein et al<sup>105</sup> demostraron una mejora de la sensibilidad para detectar carcinoma “in situ” y carcinoma de células escamosas con el uso del azul de toluidina cuando lo comparaban con la exploración visual convencional (96,7%

y 49% respectivamente). Los falsos positivos (lesiones que se teñían de azul y que la biopsia no los identificaba como carcinomas) ocurrían en un 8-10% de los casos asociados con lesiones queratósicas y bordes de regeneración de úlceras y erosiones benignas. Este estudio muestra la utilidad potencial del azul de toluidina para identificar tanto lesiones premalignas como carcinomas de células escamosas.

Este mismo autor<sup>106</sup> en 2009, establece que el azul de toluidina juega un papel importante en determinar el riesgo de progresión de lesiones premalignas a cáncer, en la monitorización de lesiones sospechosas, en determinar la zona óptima para la toma de la biopsia, evaluar la extensión y márgenes de las lesiones precancerosas y cáncer, y valorar resultados post-tratamiento durante el seguimiento del paciente. Entre los inconvenientes de esta técnica se ha reseñado la dificultad de señalar los positivos en función de la intensidad de tinción, requiere de entrenamiento y experiencia, y se ha detectado elevado números de falsos negativos y sobre todo falsos positivos que han llevado a la realización de biopsias innecesarias.

Las conclusiones con respecto a esta técnica es que no existen estudios que aporten resultados significativos, que la evidencia actual es que tiene mayor sensibilidad para detectar carcinomas que displasias.

Su WW et al<sup>107</sup> realizaron un estudio casos control randomizado cuyo principal objetivo era valorar si el uso de azul de toluidina como herramienta adicional a la exploración visual tenía mayor tasa de detección de lesiones premalignas, y por lo tanto reducir la incidencia de cáncer oral, y pudo comprobar que la incidencia de cáncer en el grupo que se había empleado esta técnica, era 21% más baja, pero de forma no significativa, por lo que este único estudio randomizado es insuficiente para justificar esta técnica como método de screening.

Otras técnicas para el diagnóstico precoz son los dispositivos basados en la luminiscencia como la reflectancia tisular, autofluorescencia e imágenes de banda estrecha (NBI)<sup>108</sup>.

La reflectancia tisular se basa en que la carcinogénesis produce cambios metabólicos y estructurales en la mucosa oral, que determina distintos perfiles de absorción y refracción de la luz. El blanqueamiento inducido por el ácido acético ha sido propuesto para mejorar y destacar las lesiones displásicas<sup>109</sup>, de forma similar a como se utiliza en la mucosa del cérvix uterino. El ácido acético al 1% produce una remoción de las glicoproteínas de la barrera y una ligera disecación de la mucosa, provocando una deshidratación del citoplasma de las células del epitelio atípico, aumentando la proporción núcleo/ citoplasma, por lo que las células anormales van absorber y reflejar la luz azul/ blanca de diferente forma a las células normales<sup>109</sup>. Awan et al.<sup>110</sup> pusieron de manifiesto que las lesiones rojas brillan menos que aquellas que tenían un componente blanco.

Respecto a esta técnica que tiene baja especificidad, que no supone un beneficio con respecto a la exploración convencional en lo referente a coste-efectividad, efectividad no demostrada en términos de reducción de mortalidad y que son necesarios más estudios randomizados<sup>111</sup>. Existen diferentes casas comerciales como Vizilite<sup>®</sup>, Microlux/ DL<sup>®</sup> y Orascoptic DK<sup>®</sup> (tabla 15-16)

<b>DESCRIPCION</b>	<b>Dispositivo de quimioluminiscencia Luz azul-blanca de <math>\lambda</math>: 490-510 nm</b>
<b>SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD</b>	S: 77,3%      Según Awan et al <sup>110</sup> E: 27.8%
<b>VENTAJAS</b>	Mejora el brillo, la nitidez y textura de las lesiones <sup>112</sup>
<b>INCONVENIENTES</b>	Baja especificidad y valor predictivo positivo No diferencia entre queratosis, inflamación, lesiones premalignas o malignas
<b>CONCLUSIONES</b>	No beneficio respecto examen visual <sup>113</sup>

Tabla 15. Técnica de luminiscencia Vizilite<sup>®</sup>

DESCRIPCION	Batería que emite luz led
<b>SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD</b>	S: 77,8%      Según McIntosh et al <sup>114</sup> E: 70,7% VPP: 36,8% VPN: 93,5%
<b>VENTAJAS</b>	Mejora la delimitación de la lesión y delimita sus bordes con respecto a la exploración convencional
<b>INCONVENIENTES</b>	No identifica lesiones nuevas Poca capacidad de diferenciar entre benignidad y malignidad No modifica diagnóstico provisional No cambia la zona de elección de la biopsia incisional

Tabla 16. Técnica de luminiscencia Microlux®

Todos los tejidos suelen emitir una fluorescencia, de tal forma que puede ser captada mediante aparatología adecuada. Dentro de este grupo de técnicas basados en la fluorescencia tisular cabe destacar el sistema VELscope® que detecta la pérdida de fluorescencia en lesiones orales visibles o no visibles de alto riesgo mediante la aplicación de fluorescencia directa. La pérdida de fluorescencia es el resultado de una alteración de la distribución de los fluoróforos en el tejido. Esta técnica consiste en la emisión de luz con longitud de onda que va de 400 a 460 nm y una unidad manual para la visualización directa, apreciándose bajo esta luz, como la mucosa normal emite una autofluorescencia de color verde pálido, mientras que las áreas anormales, tienen mayor absorción de luz, y emite una autofluorescencia de color verde oscuro, permitiendo la detección precoz de lesiones de riesgos<sup>115</sup>.

La sensibilidad y especificidad de esta técnica va a variar según diferentes estudios, así Awan et al<sup>116</sup> encontró una sensibilidad que iba de 84% a 87% y una especificidad que iba de 15-21% y Farah et al<sup>117</sup> encontraron una sensibilidad y especificidad de 30% y 63% respectivamente. Poh et al<sup>118</sup>

establece que esta técnica reduce el riesgo de recurrencias ya que delimita la extensión de la lesiones y permite márgenes quirúrgicos seguros. Entre sus inconvenientes caben destacar que es una técnica útil en la detección de displasias severas y carcinomas "in situ", pero que a veces no detectan displasias moderadas. Balevi et al<sup>119</sup> establecen en el 2011 un 98,6 % de falsos positivos y este mismo autor en estudios anteriores refiere que la evidencia científica es inadecuada para su uso rutinario. Scheer et al<sup>120</sup> encontró que podía existir pérdidas de fluorescencia en lesiones benignas como liquen plano, tejidos inflamatorios y tejido de granulación, ulceraciones e hiperqueratosis y por el contrario aumento de fluorescencia en lesiones de más riesgos como leucoplasia verugosa y carcinoma verrugoso.

Existe otra marca comercial como el Identafi® que es una combinación de autofluorescencia con luz multiespectro ( $\lambda$ : 330-470 nm) y espectroscopia de reflectancia. Roblyer et al<sup>121</sup> encuentran un rango de sensibilidad y especificidad que va de 95,5% a 100% y 91-96% respectivamente y que es una técnica que distingue entre displasias y carcinomas invasivos, pero que necesita de más estudios para demostrar su eficacia

Por último, dentro de los métodos diagnósticos basados en la luminiscencia, cabe destacar el NBI<sup>122</sup> (imagen de banda estrecha), es una técnica óptica que utiliza una serie de filtros que estrecha la longitud de onda de la luz emitida mejorando la visibilidad de los capilares, venas y otras estructuras tisulares por optimización de las características de absorción y dispersión de la luz. Este sistema dos bandas de luz, la azul de 415nm y la verde de 540 nm. La banda estrecha de luz azul muestra los capilares superficiales y la banda verde muestra los vasos subepiteliales.

Chu PY et al<sup>123</sup> consideran este método como efectivo para identificar de forma precoz, lesiones en el área de cabeza y cuello, especialmente en la cavidad oral, incluso después del tratamiento. Piazza et al<sup>124</sup> hacen referencia que la precisión de la NBI puede ser aumentada en combinación con una televisión de alta definición. (tabla 17)

	NBI sin HDTV	NBI con HDTV
<b>sensibilidad</b>	51%	96%
<b>Especificidad</b>	100%	100%
<b>VPP</b>	100%	100%
<b>VPN</b>	87%	93%
<b>Precisión</b>	68%	97%

Tabla 17. Piazza et al<sup>124</sup>. Comparativa de Técnica óptica NBI con/sin televisión alta definición

Otra técnica diagnóstica es la citología exfoliativa, que es estudio e interpretación de las características de las células que se desprenden, natural o artificialmente, de la mucosa oral. Es una técnica práctica, rápida, no invasiva e indolora, no requiere de anestesia. Dentro de este grupo podemos destacar el oral CDx® que es una citología transepitelial por cepillado<sup>115</sup>, rotando el cepillo con una presión firme 5-10 veces hasta producir ligero sangrado o abrasión. La muestra obtenida es analizada por un patólogo especializado, catalogando las muestras como negativas (no alteraciones a nivel epitelial), atípicas (alteraciones en el epitelio de diagnóstico incierto, orientando hacia si es más un proceso inflamatorio o displásico). Las muestras positivas son aquellas que evidencia displasias o carcinomas e inadecuadas aquellas que tiene poca muestra transepitelial. Bhoopathi et al<sup>125</sup> encuentran numerosos falsos positivos y falsos negativos como para hacer una recomendación universal de su uso. Hui shen liu et al<sup>126</sup> realizaron un estudio que identificaba una amplificación de CCND1 (ciclina D1) y CTTN (cortactina) mediante PCR en 50% y 45% respectivamente, de las muestras de carcinoma de células escamosas obtenidas mediante citología exfoliativa por raspado. Una más alta expresión del CTTN implica mayor riesgos de metástasis cervicales y la sobre expresión

de CCND1 era identificada en el 28% de las muestras de los pacientes masticadores de betel, que forma un grupo de alto riesgo para el cáncer. Kolokythas A et al<sup>127</sup> en un estudio del ARN obtenido mediante citología exfoliativa por raspado, demostraron que el KRT-17 estaba enriquecido en pacientes con carcinomas orales y no en el tejido normal. También comprobaron que el B2M estaba enriquecido en estos pacientes, mientras que el CYP1B1 estaba reducido.

La citología de base líquida es otra técnica exfoliativa, donde el material obtenido es lavado en un medio conservante mucolítico y hemilítico, con lo que homogeniza la muestra, apareciendo una capa fina con fondo limpio de células representativas y libre de artefactos. Navone et al<sup>128</sup> encuentra en esta técnica una sensibilidad y especificidad de 95% y 97% respectivamente, atribuyéndoles como ventajas la mejora de la visualización de la citología del frotis y reduciendo los falsos negativos de la citología convencional y el oral CDx; y como inconveniente la menor precisión con respecto al análisis histológico.

Existen otras muchas técnicas con resultados controvertidos y escaso beneficio coste-efectividad como la microbiopsia y la microscopia en vivo.

En la etiología se ha mencionado que la carcinogénesis es el resultado de una acumulación de errores genéticos en un mismo tejido, donde también se encuentran implicadas la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Estudios estadísticos de aspectos moleculares sugieren que hacen falta de 6-10 alteraciones genéticas para que se produzca la transformación maligna de la mucosa oral<sup>129</sup>, en este sentido, cada vez existen más investigaciones orientadas hacia la búsqueda de nuevos marcadores, más específicos, que contribuyan a determinar el grado de alteración celular y permitan una mayor aproximación al grado de degeneración de determinadas lesiones. La determinación de estos marcadores pueden ser llevado a cabo en saliva, sangre y a nivel genético.

Entre los **marcadores salivales** cabe destacar las citoquinas como la IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y la IL-1- $\beta$  que presentan niveles elevados en pacientes con carcinomas. Sahebamee et al<sup>130</sup> le da valor diagnóstico de transformación maligna a estos marcadores. A nivel salival se pueden encontrar otros

marcadores como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la endotelina 1 que está incrementado en la saliva de pacientes con cáncer, y relacionado con la extensión y metástasis tumoral<sup>131</sup>. Las mutaciones en el gen p53 son consideradas como una de las alteraciones genéticas más frecuentes en la aparición de neoplasias, en la cual se produce una acumulación de proteína p53 inactiva que por un mecanismo de autoinmunidad induce la aparición de anticuerpos anti p53, que se ha encontrado en saliva y plasma de muchos tipos de tumores<sup>132</sup>

Los **marcadores séricos** para el cáncer oral han demostrado una tasa moderada de sensibilidad para el diagnóstico; las concentraciones del antígeno carcinoembrionario (ACE), el antígeno asociado al carcinoma oral de células escamosas (AACOCE), el inhibidor de la apoptosis (IAP), y los fragmentos de citoqueratinas (CIFRA) han demostrado una sensibilidad del 81% en la detección del COCE. Como en la saliva, es aún una técnica en fase de desarrollo temprana<sup>133</sup>. El ANXA1 es un potencial marcador de carcinoma oral de células escamosas, encontrándose un descenso de sus niveles en estos pacientes<sup>134</sup>

Existen diferentes tipos de marcadores genéticos celulares y tisulares, que pueden ser agrupados en diferentes familias como hemos podido valorar en la etiología, que desde una perspectiva molecular pueden aportar información adicional a la recopilada en la exploración clínica y en el examen histológico

Entre los *marcadores de crecimiento tumoral* cabe destacar el:

EGF (Epitelial Growth Factor) (EGF-R, c-erb1-4 o Her-2/neu): Los EGFR o el C-erbB-2 son importantes en la transducción de la diferenciación, el desarrollo y la emisión de la señal mitogénica en las células normales. El oncogen erbB-1 según Werkmeister et al<sup>135</sup> se encuentra sobreexpresado en un 20,2% de los carcinomas orales. Se ha localizado una sobreexpresión del gen EGFR en diferentes tumores humanos, incluido el carcinoma oral de células escamosas, y la razón no es bien conocida<sup>129</sup>. El oncogén erbB-2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y su sobreexpresión, en un 14,7% de los carcinomas orales, incrementa el potencial de metástasis.

Ciclinas (ciclina A, B1, D1, E): Son esenciales en el control del ciclo celular. Su activación avanza el inicio del ciclo celular e incrementa la replicación. La proteína ciclina D1 tiene un papel importante en las fases más tardías del proceso de malignización. La CD1 se encuentra sobreexpresada en un 39,62% de los carcinomas de células escamosas orales y faríngeos<sup>136</sup>

P120: Es un nuevo componente en la familia de las cateninas. Se trata de una proteína asociada a la proliferación nuclear en estadios precoces de la fase S. Las alteraciones del complejo E-caderina- p120 pueden jugar un papel importante en la progresión tumoral. Una pérdida de expresión de este complejo indica que la neoplasia se encuentra en situación de progresión<sup>137</sup>

Ki-67/MIB: Son anticuerpos monoclonales. Los dos marcadores aumentan cuando hay proliferación tisular. Los niveles de Ki-67 tienen una estrecha relación con el grado histológico del carcinoma de células escamosas oral. Ki-67 en la capa suprabasal es un marcador objetivo de la presencia de displasia epitelial (González-Moles et al)<sup>138</sup>. Altos índices de Ki-67 en COCE están en relación con gravedad de la enfermedad y mal pronóstico.

AgNOR (Argyrophilic nucleolar organizer-region associated proteins): constituyen un indicador de proliferación nuclear. La cuantificación y distribución de las AgNOR son parámetros subjetivos y no diagnósticos de lesiones específicas, pero son útiles como complemento al estudio histopatológico, para conocer el grado de alteraciones celulares y nucleares existentes<sup>139</sup>. Es el único marcador de este grupo que tiene una importante asociación con el pronóstico y podría ser indicativo del grado de malignidad.

Bcl2/BAG1: La proteína antiapoptótica Bcl2 se encuentra regulada por la proteína p53. Forma parte del sistema de regulación que controla el ciclo celular y la inducción de la apoptosis. Altas concentraciones de Bcl2 pueden prevenir la inducción de varias formas de apoptosis<sup>140</sup> dando lugar al desarrollo de carcinomas, favoreciendo la aparición de mutaciones y progresión tumoral. La función de la BAG1 es inversa a la de Bcl2<sup>137</sup>

Entre los marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral nos encontramos con los siguientes marcadores:

Proteína del retinoblastoma (pRb): Koontongkaew et al<sup>136</sup> han encontrado una sobreexpresión de esta proteína en un 58,49% de los carcinomas orales estudiados. La desregulación de la pRb da lugar a aberraciones de distintas proteínas celulares, como la CD1 y la CDK4; este mecanismo es necesario para el desarrollo del cáncer oral y faríngeo.

Inhibidores de la ciclina dependiente de la quinasa: Hay 2 familias de CDKIs: la familia de p21 y la familia de INK4. La p21 es el gen inhibidor universal de las CDKs y en condiciones normales forma un complejo con las ciclinas. Hay una asociación entre la expresión de p21 y el grado de diferenciación tumoral<sup>141</sup> Es muy posible que la sobreexpresión de p21 sea causada por mecanismos de transactivación p53-independiente<sup>142</sup>.

P53: El p53 tiene un papel importante en el control del ciclo celular, actuando como factor de transcripción<sup>140</sup>, de la estabilidad genómica, de la diferenciación celular y de la apoptosis<sup>143</sup>. Las aberraciones del gen p53 son las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer oral. La detección de esta proteína suele indicar la ineficacia de los mecanismos estabilizadores, es decir, hay una pérdida de la función proapoptótica, lo que da lugar a un crecimiento continuo tumoral<sup>135</sup>. Este gen no se detecta en el estudio inmunohistoquímico de las células normales.

La detección de p53 en áreas adyacentes preinvasivas de carcinoma escamoso y de lesiones displásicas sugiere que puede constituir un avance en la historia natural del cáncer oral. En diferentes estudios se ha demostrado, que la expresión de la proteína p53 en biopsias donde existen displasias orales y carcinomas in situ es precedida por cambios histológicos malignos en meses o semanas<sup>144</sup>. Pero no es posible concluir que se trate de un biomarcador intermedio de riesgo, ya que su mutación es relativamente tardía en el proceso carcinogénico. En todo caso, la mutación de la p53 o su sobreexpresión no son suficientes, para que se desarrolle el carcinoma oral. Esta alteración se encuentra en una proporción que varía entre el 11 y el 80% de los carcinomas aerodigestivos. En un estudio realizado por Schildt et al<sup>145</sup> recientemente, se ha encontrado que en un 63% de los carcinomas orales se sobreexpresa la p53 y en un 36% hay mutaciones de la p53.

Bax: Cofactor de p53 que actúa en la inducción de la apoptosis. Es inducido por la p53. Bajos niveles de Bax se han relacionado con mal pronóstico del carcinoma de células escamosas<sup>144</sup>

Con respecto a los biomarcadores de angiogénesis hay que señalar que la angiogénesis es muy importante en el crecimiento y metástasis de los tumores sólidos<sup>146</sup>. Algunos factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias y angiogeninas son conocidos como promotores de la angiogénesis tumoral. El VEGF/VEGF-R<sup>147</sup> (vascular endothelial growth factor/receptor) es una citoquina multifuncional, que controla la angiogénesis y también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales, realizando la expresión de bc12, Bc12 y VEGF. Estas regulan la expresión de la citoquina proangiogénica interleuquina 8 (IL8).

Entre los marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico nos encontramos con:

MMPs (Matrix-Metallo-Proteases): Son metaloenzimas de zinc. Su expresión se ha puesto de manifiesto en el carcinoma de células escamosas oral y se relaciona con el estadio del tumor<sup>137</sup>

Cadherinas y cateninas: Su función principal es el mantenimiento de la polaridad y la arquitectura tisular. La expresión de estas moléculas es inversamente proporcional a la diferenciación tumoral<sup>137</sup>

Ets-1: Protooncogén que actúa como un factor de transcripción. Se ha relacionado con el estadio tumoral y las metástasis linfáticas<sup>137</sup>

Entre los marcadores de queratinización anómala se incluye el análisis nuclear, el ADN es un potente predictor de riesgo de la transformación maligna de una lesión<sup>148</sup>. Una de las técnicas más sensibles en el estudio de los cambios clonales en tumores y lesiones premalignas es el análisis basado en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)<sup>149</sup>. La ventaja de este procedimiento es que precisa una cantidad mínima de ADN. Este análisis puede realizarse con células exfoliadas por raspado de las superficies sospechosas, pudiéndose obtener mucha información mediante una técnica no

invasiva. En el análisis nuclear se valoran diferentes parámetros: 1) Estado ploide del ADN (de apareamiento cromosómico), que refleja el riesgo de cáncer oral :

- Aneuploide: riesgo alto.
- Tetraploide: riesgo intermedio.
- Diploide: riesgo bajo.

A modo de orientación, el 32% de las leucoplasias orales y el 45% de los carcinomas de células escamosas tienen núcleos Aneuploides. Un 29% de núcleos Aneuploides se encuentran en leucoplasias sin displasia, un 22% en leucoplasias con displasia leve y un 67% en leucoplasias con displasia grave. Por tanto, se puede decir que la información molecular permite redefinir la valoración del riesgo de cáncer oral y sirve de guía de tratamiento frente a lesiones como la leucoplasia. Es decir, que las leucoplasias orales Aneuploides requieren tratamientos más agresivos, para prevenir su evolución hacia la malignidad<sup>150</sup>. 2) Polisomía cromosómica: Es un determinante de inestabilidad genética. Para Kim et al<sup>151</sup> en las áreas catalogadas de alto riesgo de malignización existe gran polisomía cromosómica, en comparación con áreas de bajo riesgo.

Ante todos estos marcadores mencionados, se llega a la conclusión de que se deben continuar y ampliarse las investigaciones en todos los ámbitos mencionados, o en otros nuevos, para conseguir que el estudio del genoma y de los factores relacionados pueda llevarse a cabo mediante técnicas más sencillas y más baratas, que puedan aplicarse en los protocolos diagnósticos rutinarios<sup>49</sup>.



## Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con carcinomas orales de células escamosas es multidisciplinar, en el que participan diferentes especialidades médicas, reunidos en comité oncológicos, donde se establece la estrategia terapéutica a seguir de forma individual a cada paciente. Los objetivos fundamentales del tratamiento del cáncer oral son 4:

- Curar la enfermedad
- Preservar o restaurar la función
- Minimizar las secuelas del tratamiento
- Prevención de segundos tumores primarios

Las modalidades terapéuticas<sup>152</sup> de las que se disponen son:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Combinación de las distintas modalidades de tratamiento
- Estrategias de prevención primaria y secundaria, incluyendo cambios en el estilo de vida del paciente y quimioprevención

El carcinoma oral de células escamosas en estadio 1 y 2, de menos de 2 mm de grosor, una glosectomía parcial puede ser curativa la mayoría de las veces. El riesgo de diseminación regional oculta del cáncer aumenta cuando en cáncer primario tiene un grosor mayor a 2 mm y la observación del cuello en esos pacientes se ha asociado con un fracaso del tratamiento en casi el 50% de los pacientes<sup>153</sup>, sugiriendo que está justificada la disección electiva del cuello. Los pacientes que tienen características patológicas adversas en la revisión anatomopatológica de la pieza requieren tratamiento adicional<sup>154</sup>

Los carcinomas escamosos de la cavidad oral en estadio avanzado requieren tratamiento multimodal<sup>155</sup>

## *CIRUGÍA*

En la actualidad, es posible reseca r técnicamente casi cualquier tumor de la anatomía, pero debe tenerse en cuenta las limitaciones que puede representar la edad, el estado general, el grado de mutilación y la reconstrucción, y la calidad de vida tras el tratamiento.<sup>156</sup>

Un resultado favorable de la cirugía debe proporcionar la eliminación completa de la lesión con márgenes de seguridad, un control de la enfermedad locorregional y a distancia, con un déficit funcional mínimo. Las vías de abordajes para las lesiones intraorales pueden ser varias, como la transoral que es la más utilizada para lesiones pequeñas y accesibles, las resecciones de lesiones posteriores en ocasiones precisan de una queilotomía y mandibulotomía media para ampliar el campo quirúrgico.

Sin embargo, Cantú et al<sup>157</sup> en un estudio llevado a cabo sobre 700 pacientes, compararon entre los que se le había realizado queilotomía media y los que no, pudiendo apreciar, que en ningún caso de los que no se le realizó, presentaron complicaciones en la extirpación, y además los resultados eran estéticamente más agradecidos, por lo que estos autores concluyen que la queilotomía media no es necesaria.

Ante la presencia de una lesión en la proximidad de los maxilares, debemos plantearnos incluir hueso en la pieza quirúrgica, bien mediante ostectomía marginal (resección parcial del hueso, respetando basal) u ostectomía segmentaria (resección de todo el espesor óseo subyacente)<sup>158</sup>. Otra vía de abordaje es la mandibuloglosotomía media o de Trotter, para el abordaje de lesiones de base de lengua<sup>159</sup>.

Una vez que se ha escogido una vía de abordaje, se procede a la exéresis de la lesión, que debe acompañarse de un margen de seguridad de aproximadamente 1 cm en toda su circunferencia. Un margen afecto se considera cuando existe tumor en el borde de resección o incluso cuando este

está a menos de 0,5 cm., en cuyo caso habría que proceder a su ampliación o dar radioterapia postoperatoria, sin evidencia clínicamente significativa de que mejore la supervivencia. En este sentido, Kurita et al<sup>160</sup> no encontraron diferencias significativas con el uso de tintes intraoperatorios para determinar los márgenes en profundidad, con respecto a la valoración histopatológica convencional.

La extirpación de lesiones de gran tamaño en el territorio maxilofacial implica la necesidad de reconstrucción. En los defectos importantes los colgajos libres microvascularizados serían de elección. Estos ofrecen indudables ventajas, pero también inconvenientes, como tiempos quirúrgicos prolongados, morbilidad en la zona donante, problemas estéticos, y un mayor riesgo de fracaso. A pesar de no existir contraindicaciones absolutas, estos no estarían indicados en pacientes de alto riesgo quirúrgico ya sea por severa comorbilidad o por edad avanzada<sup>161</sup>. La reconstrucción se puede llevar a cabo mediante colgajos pediculados o injertos libres microvascularizados, que pueden aportar, hueso, músculo y piel.

En el 40% de los pacientes con cáncer de la cavidad oral y de la faringe que viven en los países denominados desarrollados presenta metástasis ganglionares cervicales en el momento del diagnóstico<sup>162</sup>, que implica un empobrecimiento del pronóstico, así como la necesidad de realizar una remoción de todo el tejido ganglionar cervical. De esta forma, la afectación ganglionar metastásica tiene lugar de manera secuencial y predecible<sup>163</sup>, así, la localización de una metástasis cervical indica a menudo el posible origen del tumor primario<sup>164</sup>, y por lo tanto el tratamiento de las metástasis cervicales efectivas o potenciales debe adaptarse a la localización del tumor inicial.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>165</sup> establece que a nivel cervical se puede encontrar diferentes niveles ganglionares, separados por diferentes estructuras anatómicas, niveles que son importantes considerar, ya que en función de la localización de la lesión dentro de la cavidad oral, van a diseminarse por vía linfática a un nivel u otro.

Una evolución reciente de esta clasificación, propuesta por la American Head and Neck Society y la American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery en 2002<sup>166</sup>, subdivide los niveles I, II y V en subniveles a y b. El compartimento central del cuello corresponde a los niveles ganglionares VI y VII

- El nivel IA corresponde al grupo de ganglios submandibulares limitados por vientre anterior del digástrico y basal mandibular.
- El nivel IB es el grupo submentoniano limitado por ambos vientres anteriores del digástrico y el hioides.
- El Nivel II corresponde al grupo yugular superior que abarca los ganglios yugulodigástricos, suboccipitales y mastoideos. El límite superior es la base del cráneo, el inferior la bifurcación carotidea, el posterior lo establece el borde posterior del músculo esterno cleido mastoideo y el anterior es el borde lateral del músculo esternohioideo. La porción alta del nervio espinal divide los ganglios yugulodigástricos (IIA), de los suboccipitales y mastoideos (IIB).
- El nivel III corresponde al grupo yugular medio o ganglios yugulo-omohioideos, y sus límites son la bifurcación carotidea por arriba y el músculo omohioideo por debajo, El límite anterior y posterior es el mismo que el grupo II.
- El grupo IV o grupo yugular inferior corresponde con los ganglios yugulares inferiores y supraclaviculares, con límite anterior y posterior idéntico a los anteriores, limitado por el músculo omohioideo por arriba y la clavícula por debajo.
- El grupo V o triángulo posterior engloba los ganglios linfáticos de la porción inferior del nervio accesorio del espinal y a lo largo de los vasos cervicales trasversos, con el borde posterior del músculo esterno-cleido-mastoideo como límite anterior, el borde anterior del musculo trapecio como borde posterior, y la clavícula

y la base del cráneo como límite inferior y superior respectivamente.

- El nivel VI es el grupo de ganglios del compartimento central que incluye los ganglios pretiroideos, paratraqueales, recurrentes laríngeos y precricoideos. Se extiende desde el hioides hasta la escotadura esternal y como límite lateral tiene las arterias carotideas.
- El nivel VII correspondería al grupo mediastínico superior, englobando los ganglios traqueoesofágicos y mediastínicos. Va desde la escotadura esternal hasta el tronco braquicefálico.

El riesgo de metástasis de los tumores de la porción superior de las vías aerodigestivas superiores es tanto mayor cuanto más posterior sea la lesión<sup>167</sup>. Algunas características histomorfológicas del carcinoma primario influyen en el riesgo de presentar metástasis cervicales. Así, los tumores endofíticos presentan mayor riesgo de desarrollar metástasis regionales que los tumores exofíticos<sup>168</sup>. Varios estudios han demostrado que el grosor tumoral de los tumores endofíticos estaría correlacionado con el riesgo metastásico regional.<sup>169</sup> Por último, los tumores escasamente diferenciados presentan un riesgo metastásico superior al de los tumores bien diferenciados<sup>168</sup>.

Los niveles de mayor riesgo de metástasis del COCE son los niveles I, II, III y en menor extensión el IV y V<sup>170,171</sup>. El drenaje linfático es complejo y no sigue una secuencia regular de niveles en muchos pacientes. El drenaje linfático de la lengua lo constituyen principalmente el nivel II, seguido de los niveles III y I. El COCE que afecta al borde lateral de la lengua generalmente metastatiza de manera ipsilateral, sin embargo, cuando el tumor afecta a la punta o al cuerpo de la lengua puede presentar metástasis bilaterales. Los carcinomas del suelo de boca originan metástasis en los ganglios submandibulares y digástricos. El drenaje linfático de la mucosa yugal es el nivel I, seguido del nivel II. Las metástasis ganglionares en el cáncer de labio son infrecuentes. Los carcinomas del paladar duro generalmente metastatizan los niveles I y II, pudiendo afectar también a los nódulos retrofaríngeos.

Las metástasis ganglionares cervicales de los carcinomas orofaríngeos generalmente son ipsilaterales, siendo más frecuente las metástasis bilaterales y contralaterales en aquellos tumores de la base de la lengua, tumores avanzados y tumores que cruzan la línea media<sup>172</sup>

El tamaño, el número y la localización de los ganglios metastásicos cervicales influyen en el pronóstico<sup>173</sup>. Se ha demostrado que la invasión de los ganglios de los niveles IV y Vb tiene un pronóstico más sombrío<sup>174</sup>. La invasión de los ganglios situados por debajo de una línea imaginaria que pasa por el borde inferior del cricoides tiene verdadero valor pronóstico<sup>164</sup>

La presencia de ruptura capsular con riesgo de invasión extraganglionar agrava claramente el pronóstico<sup>175</sup>. También son factores de mal pronóstico la presencia de invasión perivascular y perineural<sup>176</sup>

La denominación de las diferentes disecciones cervicales viene determinado por los niveles ganglionares que se disecan, así podemos distinguir las siguientes tipos<sup>177</sup>:

- Disección selectiva supraomohioidea: Diseca niveles I, II y III, así como la glándula submaxilar. Respeta estructuras nobles
- Disección selectiva supraomohioidea extendida: Incluye nivel IV, además de lo anterior
- Disección selectiva suprahioidea: Niveles I, II y submaxilar
- Disección selectiva anterolateral: Niveles II, III y IV
- Disección selectiva posterolateral: II, III, IV, V y triángulo subocipital
- Disección radical clásica: Niveles I – V, junto con glándula submaxilar y con sacrificio de yugular interna, músculo esterno-cleido-mastoideo (ECM) y nervio espinal
- Disección radical modificada tipo I: Igual que la anterior, pero respeta nervio espinal

- Disección radical modificada tipo II: Igual que la radical, pero conserva nervio espinal y músculo ECM
- Disección radical modificada tipo III: Igual que radical pero con conservación de todas las estructuras nobles (n. espinal, vena yugular interna y músculo ECM)

Teniendo en cuenta, cual es el drenaje linfático de las diferentes localizaciones en las que pueden asentar los carcinomas de la cavidad oral, la disección cervical más prevalente es la disección cervical selectiva supraomohioidea<sup>171</sup>, y solo en caso de adenopatías de gran tamaño, hay que recurrir a disecciones radicales.

Entre un 40%-50% de los pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello pueden presentar afectación ganglionar (clínica o subclínica)<sup>162, 164</sup>. La metástasis cervical es el factor pronóstico más importante para determinar la supervivencia (La supervivencia cae en un 50% en pacientes N+)<sup>178</sup>, y también es mayor el riesgo de recidiva locorregional y a distancia. El factor predictivo más importante para la recidiva locorregional es la rotura capsular de la adenopatía<sup>175</sup>.

Ante la ausencia de adenopatías palpables u objetivables en las pruebas de imagen existen tres alternativas terapéuticas: observación estrecha, cirugía o irradiación electivas. Cualquiera de estas modalidades de tratamiento se ha considerado igualmente efectivas, por lo que la elección de una u otra dependerá de la modalidad terapéutica elegida para el tumor primario. Las ventajas del tratamiento electivo serían que evitaríamos un porcentaje de recidiva cuyo rescate tiene peor pronóstico. Por otro lado, la observación permitiría evitar la morbilidad del tratamiento en un determinado número de pacientes. Sin embargo, la alta incidencia de enfermedad ganglionar subclínica, y la ausencia de factores pronósticos fiables hacen que esta alternativa deba ser utilizada prudentemente<sup>179</sup>.

Pathak KA et al<sup>180</sup> realizaron un estudio retrospectivo sobre 414 pacientes con carcinomas orales de células escamosas, a los que se le había realizado disección cervical selectiva (Niveles I – III), pudiendo comprobar que recidivas

cervicales aparecieron en el 4,8% de los pacientes en los dos primeros años y 5,8% en los 5 primeros años. Apreciaron que un 83 % de las metástasis cervicales fueron en el cuello ipsilateral y solo un 16% de estos eran en los niveles IV y V. De todos, el 30% de las recidivas cervicales eran fuera del campo de disección inicial.

Lee et al<sup>181</sup> sugieren en su estudio que en carcinomas orofaríngeos con N0, los grupos ganglionares del nivel IIB ipsilateral y contralateral, pueden ser preservados, sin embargo en pacientes N+ cuidado en la preservación de los ganglios del nivel IIB contralateral.

Un estudio retrospectivo sobre 80 pacientes con carcinoma de lengua, con tamaño tumoral T1 y T2, y cuello negativo demostró que la disección cervical selectiva supuso una mejora del control regional<sup>182</sup>. Estos autores concluyen que el riesgo de metástasis oculta es alto, incluso en paciente con carcinomas de lengua en estadio iniciales, y que solo un grupo de pacientes, cuidadosamente seleccionados podría dejarse sin tratamiento profiláctico del cuello.

La eficacia de la disección cervical selectiva en el manejo de paciente con carcinomas orales de células escamosas y cuello N0 clínicamente ha sido ampliamente estudiada. No hay diferencias significativas en la recurrencia regional entre pacientes N0 y N+, tampoco existían diferencias significativas en las recurrencias regionales dentro o fuera del campo de disección. Los pacientes con N+ tenían peor supervivencia libre de enfermedad que los N0, y pacientes con recurrencias cervicales tenían aún menor periodo libre de enfermedad. De todo esto se deduce que la disección cervical selectiva es un procedimiento efectivo en el manejo de pacientes con cuello negativo, y que aquellos pacientes que clínicamente son N0, pero patológicamente N+ requieren de radioterapia postoperatoria<sup>183</sup>. La disección cervical selectiva también puede ser efectiva en cuellos N+, y en estos casos, es beneficiosa una extensión de la disección a los niveles IV y V<sup>183</sup>.

Teniendo en cuenta que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales empobrece el pronóstico de supervivencia en un 50%<sup>178, 184</sup>, y que

por otro lado, aproximadamente un 20-45% de los pacientes catalogados clínica y radiológicamente como N0, presentan metástasis ocultas<sup>98,99,100</sup>, la mayoría de los autores<sup>100,185,186</sup> preconizan la realización de disecciones cervicales selectivas, aunque esto implique que un elevado porcentaje de pacientes con carcinoma oral, a los que se les realiza un tratamiento cervical electivo, el análisis histopatológico posterior, va a informar de ausencia de metástasis cervical, por lo que estos pacientes han sido sometidos a un sobretratamiento. Las dos principales críticas al tratamiento quirúrgico electivo podrían ser, por un lado, que no es un tratamiento exento de complicaciones, por otro lado la cirugía electiva no previene el 100% de las recidivas ganglionares ulteriores<sup>187</sup>, de forma adicional, casi ningún estudio ha demostrado retrospectivamente mejora en control ganglionar y supervivencia al comparar la cirugía electiva con la observación cervical estrecha<sup>188, 189</sup>

En un intento de conocer la presencia o no de adenopatías cervicales, sin la realización de disección cervical y en un intento de evitar disecciones innecesarias y por lo tanto disminuir la morbilidad que estas suponen, surge el concepto de ganglio centinela<sup>190</sup>, que se basa en el análisis anatómico-patológico del primer ganglio linfático donde confluye la linfa drenada desde la zona tumoral. Se trata por tanto, del primer ganglio que recibe células tumorales en caso de producirse una diseminación linfática, y a partir de la cual se afectarían el resto de ganglios de la cadena linfática. El concepto oncológico del GC implica la suposición de que el drenaje linfático ocurre de manera ordenada, respetando niveles ganglionares conocidos dependiendo de la ubicación del tumor primario, lo que permite predecir ausencia de compromiso metastásico de los ganglios restantes si el o los ganglios centinelas son negativos<sup>191</sup>

La dificultad para validar esta técnica en el momento actual es que no todas las zonas peritumorales del área anatómica de cabeza y cuello pueden ser infiltradas con un radiotrazador (albumina marcada o nanocoloide), que esta región consta de 300-800 ganglios linfáticos, y que el drenaje linfático de esta zona sigue un patrón muy variable y anárquico en comparación con otras zonas anatómicas<sup>192, 193</sup>.

Los criterios de exclusión para el estudio del ganglio centinela es que los tumores tenga un tamaño mayor de T2, que hayan sido tratado previamente con radioterapia o quimioterapia, embarazo o lactancia y obviamente si el cuello no es N0. La técnica quirúrgica consiste en realizar de 2-4 punciones submucosas peritumorales la tarde antes, luego se le realiza linfografía anterior y lateral donde debe visualizarse la localización del ganglio/s centinela/s, marcando la zona cervical, donde se va a realizar la incisión y localización del ganglio mediante un colimador manual que detecta la radiactividad<sup>190</sup>.

En la actualidad la mayoría de los estudios van orientados a validar esta técnica, la experiencia con GC en el carcinoma oral se encuentra en expansión. Diversos estudios han demostrado resultados prometedores, con tasas de éxito en la detección del GC de 95%-97%, con ganglios centinelas positivos para metástasis en el 15%-20% de los casos y con 2,4% de falsos negativos para compromiso de los ganglios restantes cuando el GC es negativo<sup>194,195</sup>. Alvarez Amézaga J et al<sup>196</sup> demostraron una sensibilidad próxima al 93,4% y una especificidad del 100%. Si aceptamos que la prevalencia de la enfermedad regional oculta es del 30%, un ganglio centinela informado como negativo tiene un 5% de posibilidades de tener enfermedad oculta.

Estudios recientes han llegado a la conclusión que el estadiaje mediante el estudio del ganglio centinela en T1/T2 N0 tiene una sensibilidad diagnóstica similar a la obtenida tras una disección cervical supraomohioidea profiláctica<sup>197</sup>. Algunas publicaciones hablan de un valor predictivo negativo de esta técnica del 95-100%<sup>198</sup>. A pesar de todo, esta técnica requiere de la realización de más estudios concluyentes y multicéntricos que reafirmen los resultados obtenidos y demuestre su utilidad<sup>184</sup>.

## *RADIOTERAPIA*

La radioterapia con fines curativos se denomina radical, y generalmente los tumores en estadios iniciales suelen presentar tasas de curación similar a la cirugía<sup>199</sup>. Existen dos tipos fundamentales: externa y braquiterapia.

La radioterapia externa es la forma clásica de administrarla con la fuente de radiación alejada del organismo, que son la bomba de cobalto o acelerador lineal. La radioterapia convencional consiste en una dosis de 10 Gy semanales, 2 Gy diarios durante 5 días y 2 días de descanso, en un período de 7 semanas<sup>200</sup>. La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización y oxigenación y el tiempo total de su administración<sup>201</sup>. La radioterapia fraccionada disminuye la toxicidad y condiciona la respuesta en los tejidos sanos y tumorales, mediante la reparación de las lesiones, ya que el tejido normal repara mejor el ADN dañado, sobre todo a bajas dosis, que el tejido tumoral; la reoxigenación de las células tumorales, aumentando su radiosensibilidad; y la repoblación del tejido entre las fracciones, especialmente durante el fin de semana, cuando la zona no es irradiada, reduciendo de ese modo los efectos tempranos. Cuando la radioterapia es exclusiva se suelen dar 60-80 Gy mientras que cuando es postquirúrgica se administran dosis de 50-60 Gy<sup>56</sup>.

Los pacientes en situación de estadios avanzado (resecable) se beneficiarán de la combinación de tratamiento quirúrgico más radioterapia postoperatoria, también denominada radioterapia adyuvante<sup>202</sup>, cuyas indicaciones serán:

- Borde quirúrgico próximo o afecto
- T3 o T4 con gran invasión local
- Lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas
- Invasión perineural, vascular o linfática
- Afectación ósea, de piel o cartílago
- Afectación ganglionar múltiple, uno mayor de 1'5 cm o ganglios en diversos niveles.
- Extensión extracapsular ganglionar con infiltración de partes blandas
- Alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello.

La radioterapia también se puede aplicar con fines paliativos, en pacientes con mal estado general, tumores muy avanzados no candidatos a tratamiento oncológico radical e incluso en recidivas<sup>202</sup>

La braquiterapia es un método que usa radiaciones ionizantes, situando el material radioactivo (iridio<sup>192</sup>) en forma de alambres u horquillas en las proximidades o en el interior del tumor, siendo la radioterapia intersticial la más empleada para los tumores de cabeza y cuello<sup>203</sup>. La radioterapia intersticial destruye en mayor cantidad tanto a las células tumorales como a las normales, debido a que se coloca directamente en el tejido produciendo una emisión continua sin dejar un período de tiempo para la recuperación de las células normales. De ahí el alto riesgo de aparición de osteorradionecrosis, sobre todo en los casos de COCE de suelo de boca o lengua donde las agujas se colocan próximas al hueso cortical mandibular.

#### *QUIMIOTERAPIA*

La quimioterapia por si sola realmente no presenta resultados esperanzadores en el control del paciente con carcinoma oral de células escamosas<sup>204</sup>. Existe diferentes modalidades de administración, como la quimioterapia adyuvante, cuyo objetivo es erradicar la enfermedad micrometastásica después del tratamiento local; la neoadyuvante que se aplica antes del tratamiento local para disminuir el tamaño tumoral y facilitar el tratamiento definitivo y por último la quimioterapia concomitante, que es la que se administra conjuntamente con la radioterapia<sup>201</sup>.

Recientemente se ha publicado resultados alentadores en pacientes con carcinomas de células escamosas localmente avanzados e irresecables. con el uso de quimioterapia de inducción seguido de radioterapia. Un tratamiento quimioterápico agresivo consistente en docetaxol, 5 fluoruracilo y cisplatino muestra una mejora del control local<sup>205</sup>

## Pronóstico

El carcinoma oral de células escamosas es una de las enfermedades malignas más difícil de controlar, y en las últimas décadas, solo una discreta mejoría de las tasas de supervivencia se ha producido. Existen diferentes estudios que han analizados que factores pueden ejercer cierta influencia en la supervivencia de estos pacientes.

En el pronóstico y recurrencias de pacientes con carcinomas orales de células escamosas se han tratado de implicar diferentes factores del propio tumor, del paciente y del tipo de tratamiento recibido. (tabla 18)

FACTORES DEL TUMOR	FACTORES DEL PACIENTE	FACTORES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO
Localización anatómica	Edad	Resección con márgenes
Tamaño tumoral	Genero	Dissección cervical
Grado diferenciación	Estilo de vida	Radioterapia
Profundidad de invasión	Factores socioeconómicos	Quimioterapia
Presencia de adenopatías	Estado inmunológico	
Rotura capsular	Retraso en el diagnóstico	

Tabla 18 Factores implicados en el pronóstico

Arduino et al<sup>71</sup> realizaron un estudio retrospectivo de 334 casos de carcinoma oral de células escamosas, revisando y evaluando los hallazgos obtenidos con el objeto de identificar factores implicados en el curso clínico y en las tasas de supervivencia. Estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencias en cuanto al género ni con respecto al hábito tabáquico y el alcoholismo, de acuerdo con lo que describen otros autores<sup>206</sup>. Con respecto a la edad, el análisis univariable demostró que esta, afectaba la tasa de supervivencia a partir de los 70 años. (Tabla19)

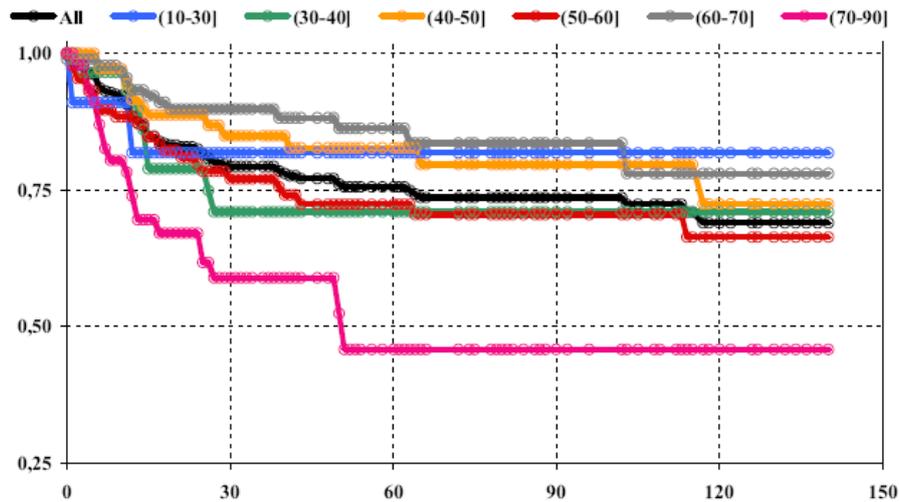


Tabla 19. Curva de supervivencia respecto a la edad. Alduino et al <sup>71</sup>

Pacientes con tumores con T y N elevados tenían peor pronóstico que aquellos que tenían niveles más bajos de uno y otro parámetro (Tabla 20 y 21). Específicamente en este estudio, la tasa de mortalidad a los 10 años fue de 17,7% para T1, 36,6% para T2, 65,3% para T3 y 73,5% para T4. La aparición de una recurrencia implicaba que la tasa de mortalidad se incrementase de 14% a 42,3% a los 5 años y a los 10 años de 26,1% a 66,7% comparado con pacientes que no habían tenido recurrencias. En el sistema de estadiaje TNM, el parámetro T hace referencia al diámetro mayor de la lesión, pero el grosor de la misma también es un factor pronóstico importante. La presencia de adenopatías cervicales metastásicas es ampliamente aceptada como el mayor factor pronóstico en pacientes con carcinomas de células escamosas<sup>207</sup>, ya que su aparición va ligada a un descenso de la tasa de supervivencia, con una tasa de mortalidad por encima del 91,7% a los 10 años en pacientes con N2 y N3.

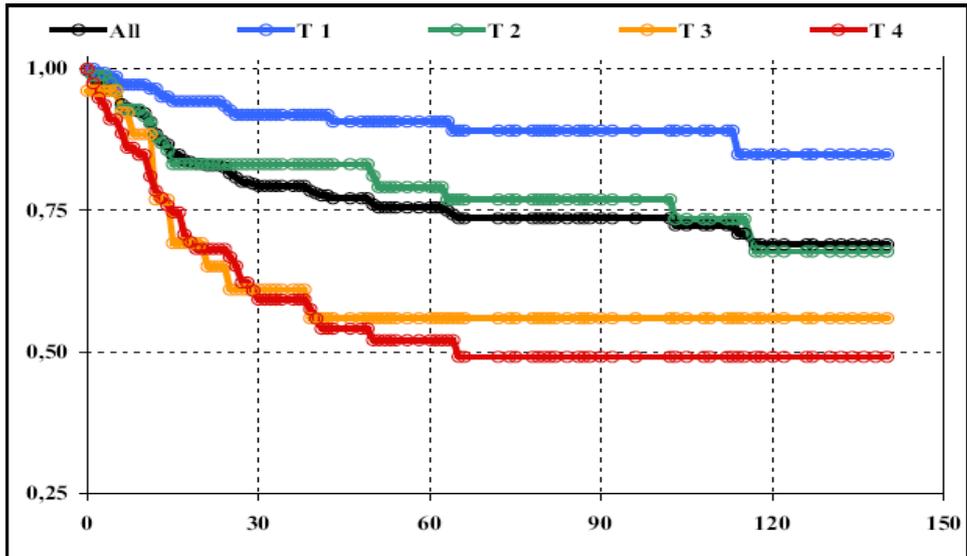


Tabla 20. Curva de supervivencia en relación con tamaño tumoral. Arduino et al <sup>71</sup>

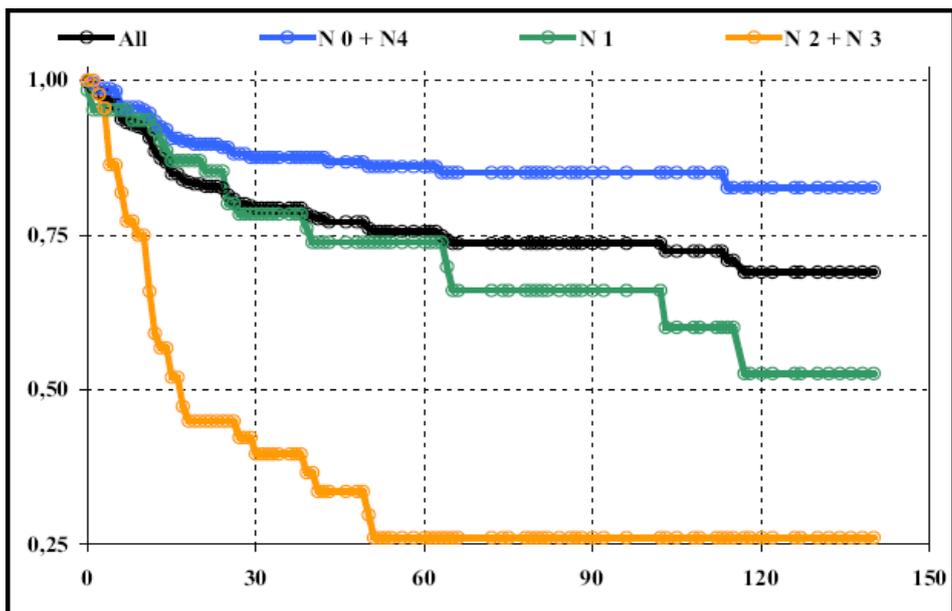


Tabla 21. Curva de supervivencia en relación con adenopatías. Arduino et al <sup>71</sup>

Estos autores también encontraron una caída gradual de la tasa de supervivencia para tumores localizados más posteriormente en comparación con tumores localizados en la lengua, y es explicado por la influencia de la localización del tumor en la diseminación linfática<sup>208</sup>; sin embargo en la cavidad oral, la localización del tumor no es tan influyente en el pronóstico

Arduino et al<sup>71</sup> encontraron diferencias significativas en las tasas de supervivencias cuando compararon los diferentes grados de diferenciación histológica (Tabla 22). Encontraron que las tasas de mortalidad a los 5 y 10 años respectivamente, fueron de 9,3% y 17,8% en G1, 25,1% y 43,9% en G2, y 40,8% y 64,9% en G3. Determinaron que existían una correlación entre bajo grado de diferenciación y peor pronóstico, con respecto a este punto existe importante controversia, ya que existen autores que confirman esta correlación<sup>209</sup> y otros que no aprecian diferencias significativas<sup>210</sup>.

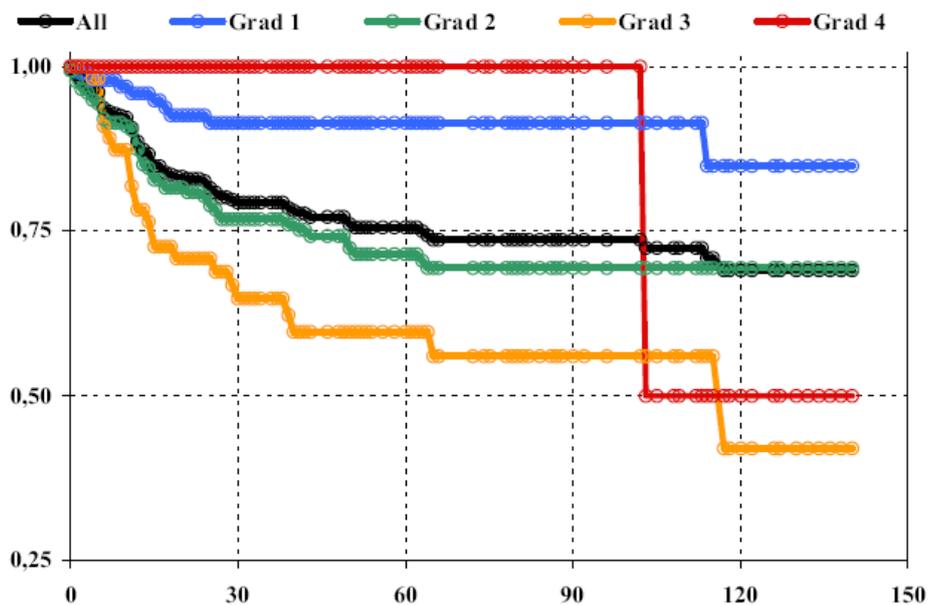


Tabla 22. Curva de supervivencia en relación con grado de diferenciación. Alduino et al<sup>71</sup>

También trataron de correlacionar el grado de diferenciación del tumor con factores del paciente (edad, género, estilo de vida), factores tumorales (T y N) y factores del propio tratamiento (supervivencia y recurrencias), no encontrando correlación significativa con los factores relacionados con el paciente. Bajo grado de diferenciación se correlacionó con mayores incidencias de recurrencias (G1-25,5%; G2- 29,1%, y 38,2% para G3), pero con diferencias no significativas. Pero si encontraron diferencias significativas entre los diferentes grados de diferenciación y los factores del tumor (T y N), los tumores más indiferenciados, coincidían con tumores más grandes y con mayor implicación de adenopatías cervicales.

## HIPOTESIS Y OBJETIVOS

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta enfermedad maligna más común, con la aparición de aproximadamente 643000 nuevos casos anuales. El carcinoma oral de células escamosas representa del 90-95% de estos cánceres de cabeza y cuello, lo que significa un 3-4% de las neoplasias malignas. El cáncer oral está ampliamente relacionado con el estilo de vida, identificándose como mayores factores de riesgos, el tabaco y el alcohol<sup>211</sup>.

Clásicamente el carcinoma oral de células escamosas se ha asociado a hombres de 60 años, pero actualmente se ha observado un incremento en la incidencia (rango 0,4%-4%) en pacientes menores de 40 años y en mujeres en los que estos factores de riesgos no están presentes.

La forma clínica de aparición más prevalente es la aparición de una úlcera de fondo necrótico, de bordes indurados y evertidos, asintomática en fases iniciales. La localización más habitual dentro de la cavidad oral es la lengua y suelo de boca.

Debido a su agresividad local, así como la alta tasa de recurrencias y la aparición de segundos tumores primarios, la tasa de mortalidad a los 10 años se encuentra entorno al 17,7% para T1, 36,6% para T2, 65,3% para T3 y 73,5% para T4<sup>71</sup>

A pesar de las mejoras en los procedimientos diagnósticos, así como los avances en la cirugía que permiten prácticamente la resección de todo tumor, con diferentes opciones de reconstrucción, a pesar de los avances en radioterapia, donde el hiperfraccionamiento de las dosis, permite una mayor eficacia sobre las células tumorales y un menor daño colateral de las células sanas, y a pesar de la mejora de los fármacos empleados en quimioterapia, con una mayor tolerancia por parte de los pacientes y menor efectos secundarios, en definitiva, a pesar de todo ello, la supervivencia global a los 5 años no supera el 55%<sup>156</sup>.

Durante la revisión bibliográfica, se ha constatado que existen factores propios del paciente, factores dependientes del tumor, así como factores derivados del tratamiento realizado, que influyen de manera clara en la evolución y pronóstico de estos pacientes. En la literatura consultada, la edad parece ser un factor dependiente del paciente que participa en el devenir de su enfermedad, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes de edad avanzada.

Con respecto al tumor, el tamaño, la afectación ósea, la presencia de adenopatías podría implicar un mal pronóstico para el paciente.

Basándonos en todo lo anterior nos planteamos los siguientes objetivos en nuestro estudio:

- 1.- Realizar un análisis de los datos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de 191 pacientes con carcinoma oral de células escamosas.
- 2.- Determinar la influencia de la edad en el pronóstico de nuestros pacientes.
- 3.- Correlacionar factores dependiendo del tumor, como por ejemplo tamaño, afectación ósea, presencia de adenopatías y grado de diferenciación histológico, con la supervivencia global del paciente.
- 4.- Determinar si estos mismos factores, señalados en el objetivo 3, estuvieron implicados en la aparición de recidivas tumorales en nuestros pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente 191 pacientes que fueron diagnosticados, desde un punto de vista histológico, de carcinoma oral de células escamosas y clasificados según el parámetro T de la clasificación TNM, desarrollada por la International Union Against Cancer (UICC), como T2-T4, es decir, descartándose aquellos estadios más iniciales, considerados T1.

Todos estos pacientes fueron diagnosticados y tratados en el Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia en un periodo de tiempo comprendido entre 1992 y 2011. La muestra definitiva fue de 191 pacientes, con un claro predominio en varones con un 63,87% (122 pacientes), por un 36,12% de mujeres (69 pacientes) con un amplio rango de edad que posteriormente describiremos.

Se realizó un protocolo donde se recogían los datos retrospectivamente de aquellos pacientes que presentaban un carcinoma oral de células escamosas en el territorio maxilofacial, y que por su tamaño o grado de invasión podían ser considerados como T2, T3 o T4.

El protocolo de cumplimentación fue el siguiente:

### PROTOCOLO COCE

**Nombre:**

NHC:

**Edad:**

**Sexo:** 1) Varón 2) Mujer

#### Hábitos

- |              |               |              |                           |
|--------------|---------------|--------------|---------------------------|
| • Fumador:   | 1) No         | 2) Si        | Tipo de tabaco:           |
| Cantidad:    | 1) < de 10cig | 2) 10-20 cig | 3) >20 cig.               |
| • Exfumador: | 1) No         | 2) Si        | Años que lleva sin fumar: |
| • Bebedor    | 1) No         | 2) Si        | Tipo alcohol:             |
| Cantidad     | 1) Ocasional  | 2) Moderado  | 3) Severo                 |
| • Ex bebedor | 1) No         | 2) Si        |                           |

#### Antecedentes Médicos

Lesiones precancerosas 1) No 2) Si

Patologías Médicas (especificar):

Patologías quirúrgicas (especificar):

Medicación actual:

## Motivo de consulta

- Tipo de lesión
  - Leucoplasia 1) No 2) Si
  - Eritroplasia 1) No 2) Si
  - Ulceración 1) No 2) Si
  - Tumoración 1) No 2) Si
  - Mixta 1) No 2) Si
- Localización
  - Bordes laterales y dorso de lengua 1) No 2) Si
  - Cara ventral de lengua y suelo de boca 1) No 2) Si
  - Encía 1) No 2) Si
  - Trígono retromolar 1) No 2) Si
  - Paladar 1) No 2) Si
  - Mucosa yugal 1) No 2) Si
  - Labio 1) No 2) Si
  - Otras 1) No 2) Si
- Sintomatología 0) Asintomático 1) Molestias 2) Dolor
- Tiempo de evolución 1) < 3 meses 2) 3-6 meses 3) 6-12 meses  
4) > 1 año

## Exploración clínica

- Tamaño 1) <2cms. 2) 2-4 cms 3) > 4cms
- Afectación ósea 1) No 2) Si
- Parestesias 1) No 2) Si
- Adenopatías 1) No 2) Si Tamaño adenopatía:

## Exploración Radiológica (TC/ RNM)

- Tamaño ( diámetro mayor):
- Adenopatías 1) No 2) Si Tamaño Adenopatía
- Correlación clínico radiológica 1) No 2) Si
- Afectación ósea 1) No 2) Si
- Clasificación Clínica - Rx T N M Estadio:

## Estudio Histológico (Previo a tratamiento)

- COCE Diferenciación 1) Bien 2) Moderadamente 3) Mal

## Tratamiento

- Radioterapia 1) No 2) Si
- Tipo radioterapia 1) Primer tratamiento 2) Postoperatoria
- Quimioterapia 1) No 2) Si
- Tipo quimioterapia 1) Primer tratamiento 2) Postoperatoria
- Cirugía 1) No 2) Si
- Tipo Cirugía 1) Primer tratamiento 2) Rescate
  - Resección y disección bilateral 1) No 2) Si
  - Resección y disección cervical supraomohioidea 1) No 2) Si
  - Resección y disección cervical suprahioidea 1) No 2) Si
  - Resección exclusiva 1) No 2) Si
  - Ostectomía 1) No 2) Si
- Histología definitiva:
  - Clasificación Patológica T N M Estadio:
  - Correlación histología con clínico radiología 1) No 2) Si

## Evolución

- Tiempo de enfermedad (valor absoluto en meses: )
  - 1) < 1mes
  - 2) 1-3 meses
  - 3) 3-6 meses
  - 4) 6-12 meses
  - 5) 1 año-3 años
  - 6) 3-5 años
  - 7) >5 años
- Recidiva
  - 1) No
  - 2) Si
- Tiempo en meses desde el tratamiento hasta la aparición de recidiva
- Tipo de recidiva TTo:
- Supervivencia
  - 1) Vivo
  - 2) Exitus

En el primer apartado del protocolo se recogen los datos identificativos del paciente (nombre y número de historia clínica), datos epidemiológicos (sexo, edad y hábitos tóxicos), así como sus antecedentes médicos y quirúrgicos de interés, con especial referencia a la presencia o no de enfermedades que predispongan al desarrollo de cáncer en su evolución natural, como son las lesiones precancerosas.

En lo que se refiere a los hábitos tóxicos, se recogen fundamentalmente los dos factores etiológicos más prevalentes como son el tabaco y el alcohol. En lo que se refiere al tabaco, los pacientes podían ser clasificados en:

- Fumadores: Donde se valoraba el tipo de tabaco y la cantidad que fumaba al día (menos de 10 cigarros/día, entre 10-20 cig./día y fumadores severos, más de 20 cig./ día.
- Exfumadores: Se tomaba en consideración la cantidad de tabaco que fumaba previo al abandono del hábito y el tiempo que hace que abandono el hábito tabáquico.
- No fumadores

A la hora de considerar el consumo de alcohol, los pacientes también se podrían encontrar en tres categorías:

- Bebedores: Valorando el tipo de alcohol y el grado de consumo en ocasional cuando solo consumían los fines de semana, moderados que corresponderían aquellos que bebían diariamente en cantidades que no superan el litro de alcohol y por último en severos, consumidores habituales y en grandes cantidades que superan el litro.

- Exbebedores: Al igual que con el tabaco, se consideraba la cantidad de alcohol que bebía previo al abandono del mismo.
- No bebedores

El siguiente punto del protocolo nos revela el motivo de consulta por el cual el paciente es remitido o acude a nuestro servicio, donde se pone de evidencia, el tipo de lesión que presenta, su localización, tiempo de evolución y sintomatología acompañante.

Con respecto al tipo de lesión, estas eran clasificadas en:

- Leucoplasias: Son lesiones blancas que no se desprenden al raspado, y que en un punto de la misma, presentaban un cambio de textura, ligeramente más indurada.
- Eritroplasias: Son lesiones de color predominantemente rojas.

Estos dos primeros tipos de lesiones eran más propias de estadios más iniciales, y se podían observar más frecuentemente en el grupo de los T2 de nuestro estudio.

- Ulceración: Se trata de una lesión en forma de úlcera, de bordes indurados y evertidos, con un fondo sucio necrótico y una zona indurada perilesional, que denota infiltración.
- Tumoración: Se trata de una lesión más excrecente, indurada y sensación de infiltración, que en grandes ocasiones presentaba importante componente hiperqueratósico en su superficie.
- Mixta: Correspondería a una lesión abultada como la forma anterior cuando se ulcera en su superficie.

En lo referente a la localización, agrupamos la lesión según donde asienten en:

- Bordes laterales y dorso de lengua
- Suelo de boca y cara ventral de lengua
- Encía

- Trígono retromolar
- Paladar
- Mucosa yugal
- Labios
- Otras, que hacen referencia a ubicaciones generalmente fuera de la cavidad oral (seno maxilar, región facial, etc...)

Como podemos apreciar en las dos primeras localizaciones, asociamos bordes laterales y dorso de lengua por un lado, y suelo de boca y cara ventral de lengua por otro, esto se debe a que son áreas muy próximas entre si, por lo que la extensión de una a otra aparece con gran facilidad, compartiendo igual drenaje linfático. También apreciamos que no realizamos distinción en la encía y en el labio, si son superiores o inferiores.

Dentro del motivo de consulta, también hacemos constar, la sintomatología presenta en el momento que acude por primera vez a la consulta, clasificándose en asintomático, molestias inespecíficas y dolor.

Y por último, también anotamos el tiempo de evolución de la lesión según refiere el paciente, encuadrándolo en 4 grupos (menores o igual a 3 meses, 3 a 6 meses, mayor de 6 meses pero menor de 12 meses, y en mayores o iguales a 12 meses.).

En el protocolo, también hacíamos referencia de las características clínicas de la lesión en esa primera consulta, así como la presencia o no de adenopatías. Los parámetros que se recogen son los siguientes:

- Tamaño: Considerando el diámetro mayor de la lesión y lo subdividimos en menores o iguales a 2 centímetros, que si bien esto correspondería a un T1, que de inicio hemos descartado para este estudio, se da la circunstancia de que existen lesiones de este tamaño, que infiltran hueso, y por lo tanto pasan a catalogarse como T4. Lesiones de 2-4 centímetros que correspondería a T2 y lesiones mayores de 4 centímetros (T3),

considerando los T4, aquellos que infiltran hueso o se han extendido a estructuras adyacentes.

- La presencia de afectación ósea o no
- La presencia de pérdidas de sensibilidad o parestesias
- Y la existencia o no de adenopatías, y de existir, el tamaño aproximado de las mismas.

El siguiente punto de nuestro protocolo fue la exploración de la lesión y su extensión mediante pruebas de imagen, ya sea la TC o RNM, donde consideramos los mismos parámetros que en la exploración convencional. El criterio de solicitar RNM o TC dependía de si la lesión estaba próxima al hueso maxilar o que pudiera implicar su afectación, en cuyo caso, nos decantábamos más frecuentemente por la TC.

- Tamaño de la lesión (diámetro mayor)
- Presencia de adenopatías y su tamaño
- La existencia o no de afectación ósea

En la exploración radiológica, realizamos el estadiaje clínico basado en los estadios TNM y luego valoramos la existencia o no, de correlación clínico radiológica. Se da la circunstancia que a la exploración clínica puedan no apreciarse adenopatías cervicales que si aparecen por el contrario en las pruebas de imágenes o la situación contraria. Asimismo, en la exploración clínica visual, en ocasiones resulta difícil establecer la existencia o no de afectación ósea, que si puede descartarse con pruebas de imágenes.

El siguiente punto que se considera en el protocolo es el análisis histológico, tras la biopsia de la lesión, y se clasifica en bien Carcinoma oral bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.

En cuanto al tratamiento se incluyeron las tres alternativas terapéuticas, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

- Cirugía: Con respecto a esta alternativa terapéutica, se tiene en consideración si es como primera elección o como cirugía de rescate tras un tratamiento inicial oncológico. Dentro de la cirugía se considera si existe resección exclusivamente, si existe o no ostectomía, si se hizo disección cervical ipsilateral supraomohioidea o suprahioidea, o si por el contrario es una disección bilateral.
- Radioterapia: Se va a tener en consideración si es como primera elección o como tratamiento adyuvante a la cirugía, en aquellos casos donde se objetiven bordes afectos o diseminación locorregional.
- Quimioterapia: Valoramos si es de primera elección, generalmente coadyuvante a la radioterapia, o si por el contrario es postoperatoria.

En aquellos casos donde el tratamiento de elección ha sido la cirugía, se realiza un nuevo estadiaje, según la clasificación TNM, en este caso, tras el análisis de toda la pieza quirúrgica, el estadiaje patológico, y valoramos, así mismo, si existía o no correlación con el estadiaje clínico-radiológico.

En el último apartado del protocolo, se realiza una valoración de la evolución y se tienen en cuenta una serie de variables que veremos a continuación y las consideraremos a la hora de valorar las variables predictivas pronosticas.

Por una parte consideramos el tiempo de evolución de la enfermedad, es decir desde que se realiza el diagnóstico, hasta el momento de cierre de este estudio o cuando se produce el fallecimiento del paciente, y lo clasificamos por intervalos de tiempo, así como su valor absoluto:

- Tiempo de evolución menor o igual a 1 mes
- De 1 a 3 meses
- De 3 a 6 meses
- De 6-12 meses

- De 1 año a 3 años
- De 3 a 5 años
- Mayor o igual a 5 años

En la evolución también se tiene en cuenta la presencia o no de recidiva, y si la hubiera, se consideraba que tiempo en meses había estado libre de enfermedad, desde que se trata hasta que aparece la recidiva, así como la localización que presentaba y como fue tratada. Por último en el protocolo se hace referencia si el paciente se encuentra vivo o bien ha fallecido como consecuencia de la enfermedad.

## **Metodología estadística**

Primero hicimos un análisis descriptivo que comprendía los estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- Media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para las continuas
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las categóricas

La variable respuesta primaria es el tiempo de supervivencia en meses desde el diagnóstico. También se estudiará como segundo aspecto importante en el paciente, el tiempo hasta la 1ª recidiva o intervalo libre de enfermedad (ILE).

El análisis estadístico se basa en la metodología de Kaplan-Meier, estimándose la función de supervivencia para el tiempo en que tiene lugar cada uno de los eventos. Se proporciona la supervivencia media, error estándar e intervalo de confianza al 95%, basado en la aproximación por la distribución normal (dado que se trata de una muestra bastante grande).

Para estudiar si los distintos factores de perfil del paciente o características de la lesión generan curvas de supervivencia significativamente distintas, se empleará el test del Log-rank. Se justifica su aplicación por constatarse gráficamente que las funciones tienden a divergir de forma generalizada.

Los aspectos que se detecten como significativos o próximos a serlo ( $p < 0,1$ ), serán considerados de interés para el subsiguiente modelo de regresión de Cox. Con éste se identificarán aquellos factores pronóstico que permitan explicar la tasa instantánea de fallecimiento (o de recidiva) desde un punto de vista multivariable, es decir, evaluando la importancia de cada factor en presencia del resto.

La selección de variables en el modelo de Cox se realiza mediante eliminación manual hacia atrás de aquellos términos que no son relevantes y cuya exclusión no modifica sustancialmente las estimaciones previas de los coeficientes.

En cuanto a la validación del modelo, se atiende especialmente al cumplimiento de la hipótesis de riesgos proporcionales. Se exploran los gráficos de la función log menos log de la supervivencia y de los residuos de Cox-Snell; pero

fundamentalmente se establecen modelos con covariable dependiente del tiempo para contrastar mediante un test estadístico la nulidad del coeficiente asociado.

El *nivel de significatividad* empleado en los análisis ha sido el 5% ( $\alpha=0.05$ ): Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

## RESULTADOS

### 1.- ESTADISTICA DESCRIPTIVA

La muestra para la investigación estaba constituida por 191 pacientes diagnosticados de cáncer oral, con la siguiente distribución por sexo y edad:

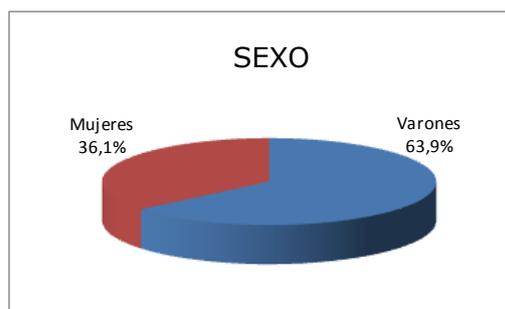


Tabla 23. Distribución por sexo

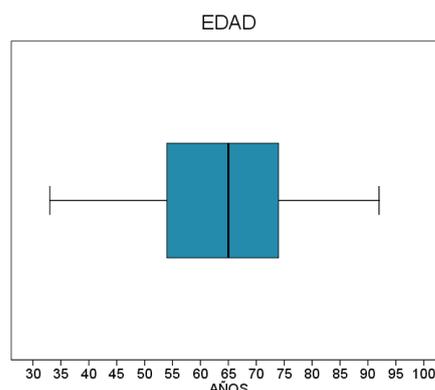


Tabla 24. Distribución por edad

La edad media de la muestra es  $64,0 \pm 12,9$  años, con un recorrido entre los 33 y los 92, y una mediana de 65 años.

N	191
Media	64,0
Desviación típica	12,9
Mínimo	33,0
Máximo	92,0
Mediana	65,0

Tabla 25. Valores estadísticos para edad

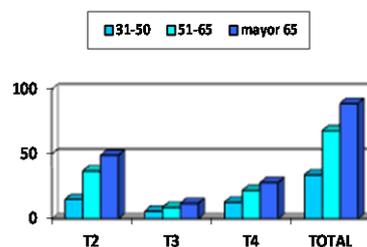


Tabla 26. Distribución en intervalos de edad

Respecto al sexo, entre los 191 pacientes estudiados, 122 eran varones, lo que equivale a un 63.9% de nuestra serie, y las mujeres fueron 69, lo que representa el 36.1%, con una proporción hombre/mujer de 1.76.

	N	%
Total	191	100,0%
Varón	122	63,9%
Mujer	69	36,1%

Tabla 27. Distribución de la población según sexo

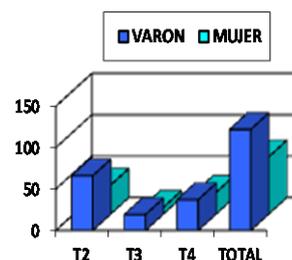


Tabla 28. Distribución por sexo del parámetro T

Respecto a los hábitos de tabaquismo y alcohol, se encuentra que prácticamente la mitad de los pacientes fuman actualmente (44,5%) o lo han hecho en el pasado (19,9%), con una cantidad diaria de cigarrillos frecuentemente superior a los 20. También la mitad de la muestra se declara consumidora de bebidas alcohólicas (46,1%) o lo fueron en el pasado (5,8%).

	N	%
Total	191	100,0%
No	68	35,6%
Sí	85	44,5%
Exfumador	38	19,9%

Tabla 29. Fumador

	N	%
Total	123	100,0%
<10 cig/d	14	11,4%
11-20 cig/d	40	32,5%
>20 cig/d	69	56,1%

Tabla 30. Cantidad de tabaco

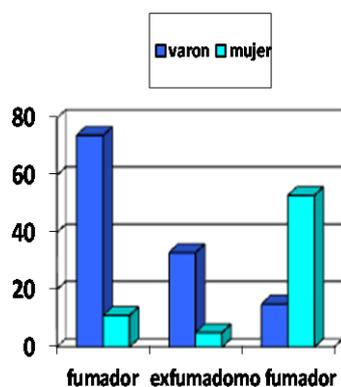


Tabla 31. Distribución por sexo de hábito tabáquico

	N	%
Total	191	100,0%
No	92	48,2%
Sí	88	46,1%
Exbebedor	11	5,8%

Tabla 32. Bebedor

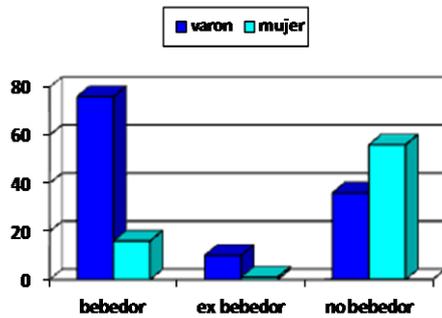


Tabla 33. Distribución por sexo de hábito alcohólico

En relación con los factores que pueden participar en la etiopatogenia del cáncer, hemos incluidos las lesiones potencialmente malignas.

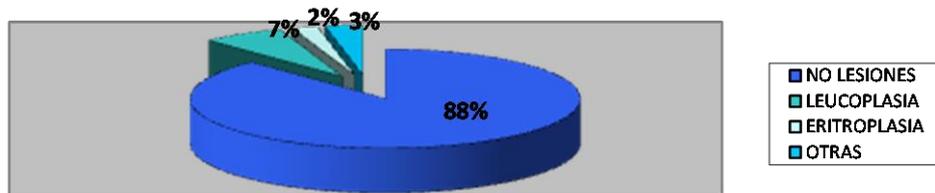


Tabla 34. Distribución de lesiones potencialmente malignas previas

En cuanto al tipo de lesión, el gráfico siguiente revela que la gran mayoría son ulceraciones:

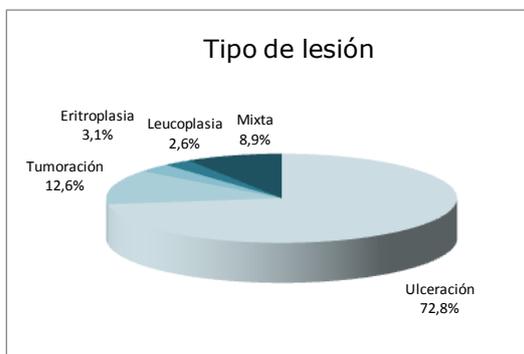


Tabla 35. Distribución gráfica de las distintas formas clínicas

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>Leucoplasia</b>	5	2,6%
<b>Eritroplasia</b>	6	3,1%
<b>Ulceración</b>	139	72,8%
<b>Tumoración</b>	24	12,6%
<b>Mixta</b>	17	8,9%

Tabla 36. Distribución porcentual de las distintas formas clínicas

La localización es variada, con cierta concentración en los bordes laterales y dorso lingual, cara ventral y suelo de la boca o la encía:

	N	%
Total	191	100,0%
Bordes laterales y dorso lengua	64	33,5%
Cara ventral y suelo boca	42	22,0%
Encía	39	20,4%
Trígono retromolar	21	11,0%
Paladar	10	5,2%
Mucosa yugal	11	5,8%
Labio	3	1,6%
Otras	1	,5%

Tabla 37. Localización de las lesiones

Con respecto al tiempo de evolución, desde la aparición de la lesión hasta que el paciente es diagnosticado, los datos los vemos en la tabla siguiente.

	N	%
Total	191	100,0%
<3 meses	68	35,6%
3-6 meses	88	46,1%
6-12 meses	27	14,1%
>1 año	8	4,2%

Tabla 38. Distribución según tiempo de evolución

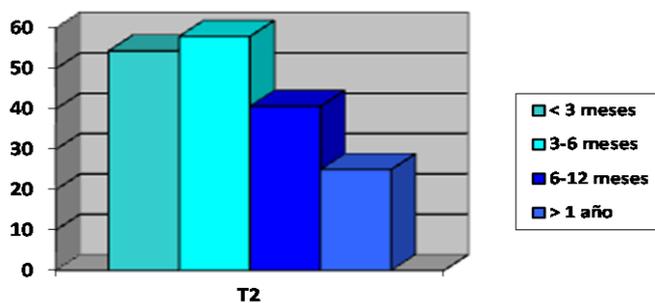


Tabla 39. Tiempo evolución de las lesiones más iniciales

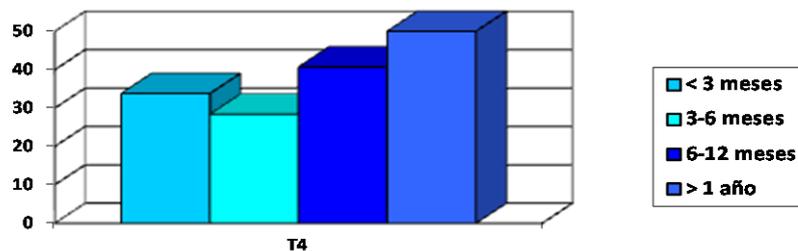


Tabla 40. Tiempo evolución de las lesiones más avanzadas

El tamaño de la lesión se sitúa entre los 2 y 4 cms en la mayoría de los casos (72,8%).

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>&lt;2 cms</b>	6	3,1%
<b>2-4 cms</b>	139	72,8%
<b>&gt;4 cms</b>	46	24,1%

Tabla 41. Tamaño tumoral

La enfermedad transcurre con dolor (53,9%) o, al menos, molestias (28,3%). Se observó afectación ósea (32,5%) o adenopatías (31,4%); pero sólo ocasionalmente parestesias (4,2%)

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>Asintomático</b>	34	17,8%
<b>Molestias</b>	54	28,3%
<b>Dolor</b>	103	53,9%

Tabla 42. Sintomatología

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	129	67,5%
<b>Sí</b>	62	32,5%

Tabla 43. Afectación ósea

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	183	95,8%
<b>Sí</b>	8	4,2%

Tabla 44. Parestesia

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	131	68,6%
<b>Sí</b>	60	31,4%

Tabla 45. Adenopatías

	N	%
<b>Total</b>	60	100,0%
<b>1-3 cms</b>	52	86,7%
<b>3-6 cms</b>	8	13,3%

Tabla 46. Tamaño adenopatías

Respecto al estadio y tipología de la lesión, se tiene:



Tabla 47. Gráfico del parámetro "T"

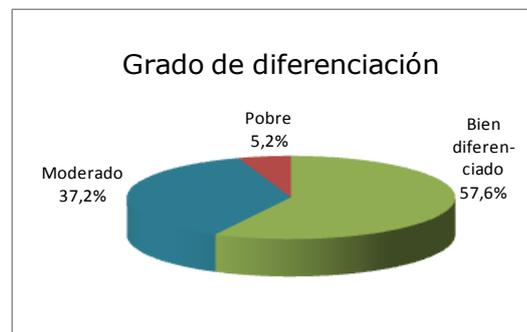


Tabla 48. Gráfico del grado histológico

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>T2</b>	102	53,4%
<b>T3</b>	27	14,1%
<b>T4</b>	62	32,5%

Tabla 49. Parámetro T

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>Bien diferenciado</b>	110	57,6%
<b>Moderadamente diferenciado</b>	71	37,2%
<b>Pobrememente diferenciado</b>	10	5,2%

Tabla 50. Grado histológico

En lo que respecta al tratamiento, la cirugía fue la primera elección en el 55% de los casos y en un 16,8% como rescate.

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	54	28,3%
<b>Primera elección</b>	105	55,0%
<b>Rescate</b>	32	16,8%

Tabla 51. Distribución tratamiento quirúrgico

Se realizó resección local en el 66% de los pacientes y ostectomía en el 30,4%. La disección cervical implicó al 67% de la muestra, siendo mayoritariamente de tipo supraomohoidea.

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	65	34,0%
<b>Sí</b>	126	66,0%

Tabla 52. Resección local

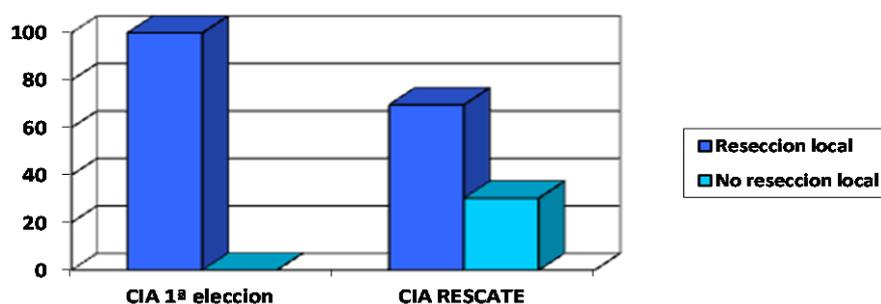


Tabla 53. Distribución de la resección local según tipo cirugía

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	133	69,6%
<b>Sí</b>	58	30,4%

Tabla 54. Porcentaje de oostectomía en la población total

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>TOTAL</b>	137	100%
<b>OSTECTOMIA SI</b>	58	42.3%
<b>OSTECTOMIA NO</b>	79	57.7%

Tabla 55. Porcentaje de oostectomía entre los pacientes intervenidos

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	63	33,0%
<b>Supraomohoidea</b>	119	62,3%
<b>Suprahioidea</b>	3	1,6%
<b>Radical</b>	6	3,1%

Tabla 56. Porcentaje de disección cervical con respecto a la población total

	N	%
TOTAL	137	100%
NO	9	6.56%%
SUPRAOMOHIOIDEA	119	86.86%
SUPRAHIOIDEA	3	2.18%
RADICAL	6	4.37%

Tabla 57. Porcentaje de disección cervical con respecto a la población intervenida

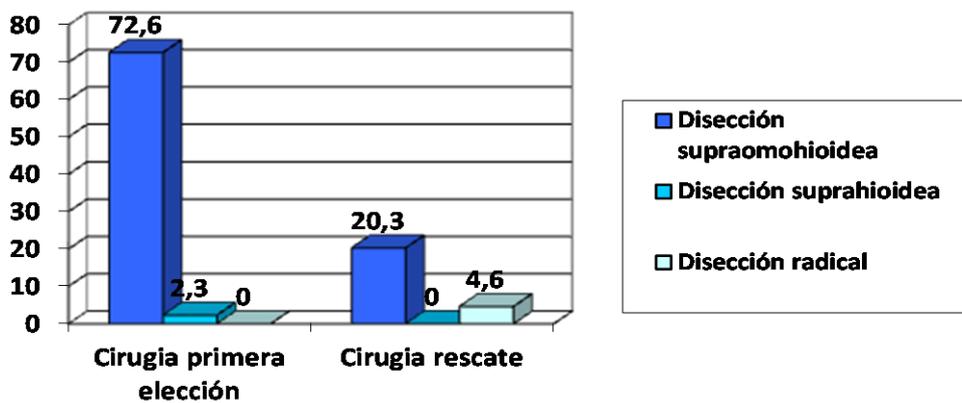
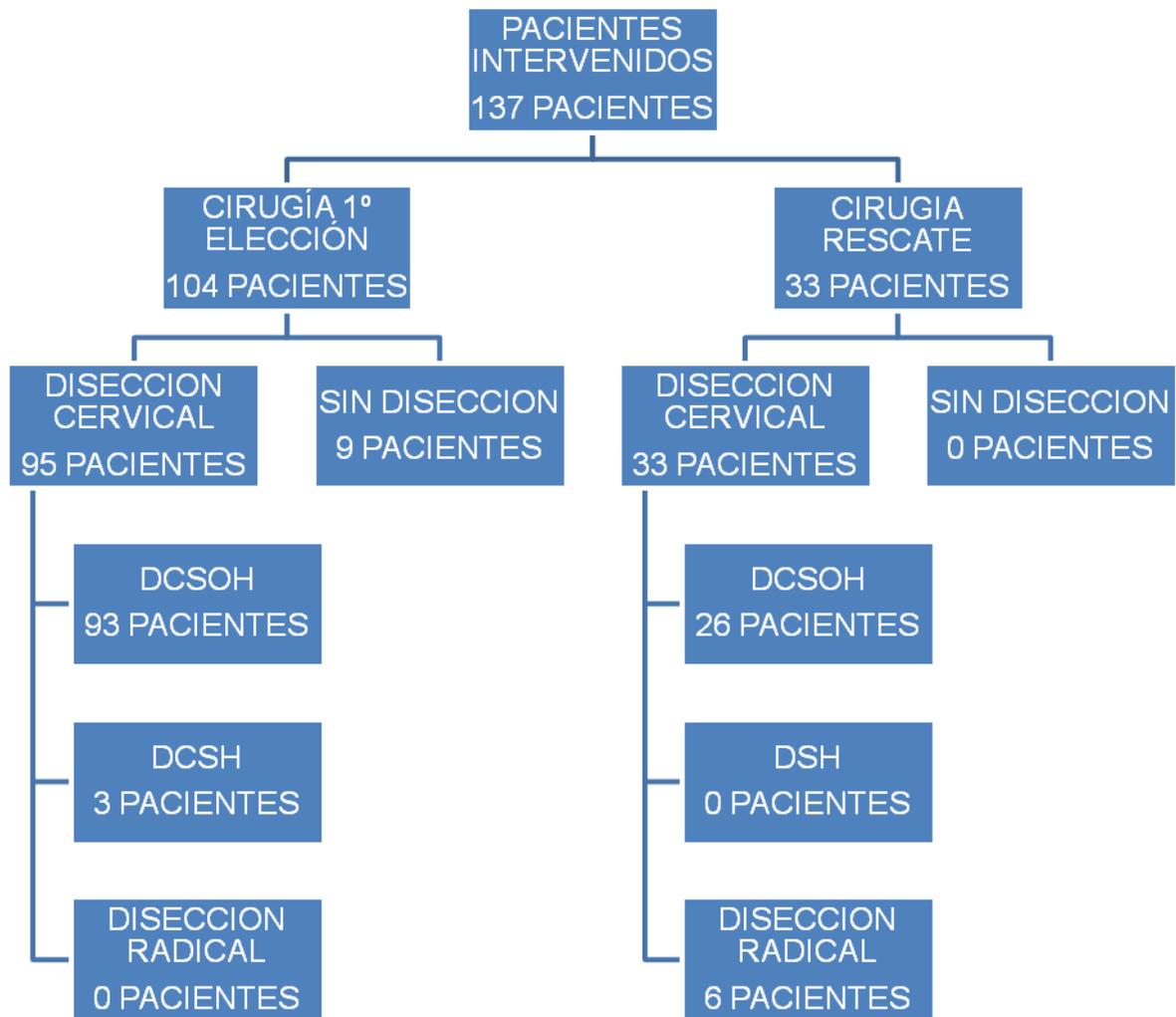


Tabla 58. Distribución dentro del grupo de pacientes a los que se les realizó disección cervical



DCSOH: Disección supraomohioidea

DCSH: Disección suprahioidea

Tabla 59. Organigrama con respecto a los pacientes con disección cervical

La correlación clínico radiológica y patológica se ha aplicado exclusivamente en las disecciones cervicales y pudimos comprobar que de las 129 disecciones practicadas, no existía correlación en 37 casos lo que representa el 28.68% de

las disecciones, encontrando por lo tanto, correlación positiva en 92 casos (71.31% de las disecciones)

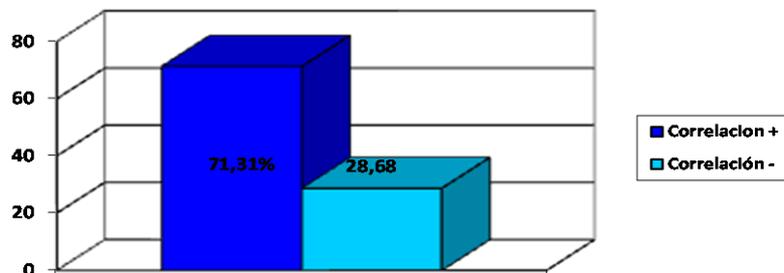


Tabla 60. Correlación clínico-radiológica e histología

Cuando hablamos de tiempo de enfermedad, nos referimos concretamente al tiempo desde que el paciente ha sido diagnosticado hasta la fecha en el que se realiza el estudio o su fallecimiento y cuando hablamos de status nos referimos a si el paciente está vivo o fallecido por la enfermedad

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>1-3 meses</b>	15	7,9%
<b>3-6 meses</b>	16	8,4%
<b>6-12 meses</b>	28	14,7%
<b>1-3 años</b>	31	16,2%
<b>3-5 años</b>	39	20,4%
<b>&gt;5 años</b>	62	32,5%

Tabla 61. Tiempo enfermedad

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>Vivo</b>	101	52,9%
<b>Fallecido</b>	90	47,1%

Tabla 62. Status

El 72,3% de los sujetos recibieron radioterapia y el 52,9% quimioterapia.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	90	47,1%
<b>Adyuvante</b>	81	42,4%
<b>Post-operatoria</b>	20	10,5%

Tabla 63. Quimioterapia

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	53	27,7%
<b>Adyuvante</b>	84	44,0%
<b>Post-operatoria</b>	54	28,3%

Tabla 64. Radioterapia

## 2.- ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

Al cierre del período de observación, 101 pacientes permanecen vivos (52,9%), habiéndose registrado, por tanto, 90 fallecimientos (47,1%).

La tabla siguiente muestra los estadísticos básicos de la función de supervivencia estimada mediante estimadores de Kaplan-Meier:

Media				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 65. Media y mediana de la supervivencia estimada según método de Kaplan-Meier (meses)

Por tanto, la supervivencia media se cifra en 120,4 meses y el valor poblacional se encuentra entre los 95,4 y los 145,3 meses con una confianza del 95%. Además, el 50% de los pacientes se hallan vivos a los 79 meses del diagnóstico. Se representa gráficamente la función estimada:

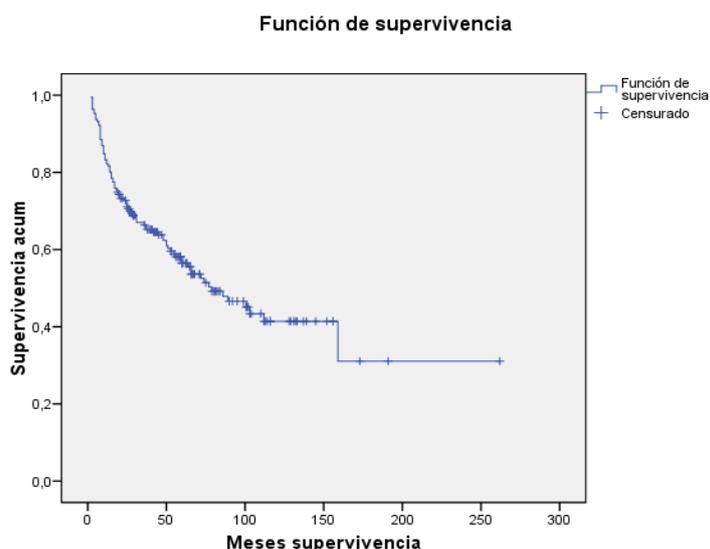


Tabla 66. Función de supervivencia

La función presenta tres tramos claramente diferenciados. En los primeros 20 meses, la tasa de impacto de la enfermedad es muy intensa, moderándose la pendiente hasta los 110 meses y mucho más estable una vez superado ese umbral.

En el archivo Excel de gráficos se incluye la tabla completa de supervivencia, con las estimaciones exactas en cada uno de los tiempos en que se produce un evento.

La parte inicial de la tabla es:

Tabla de supervivencia						
	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobre		Nº de eventos oc	Nº de casos que
	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico
1	2	Fallecido	0,995	0,005	1	190
2	3	Fallecido	.	.	2	189
3	3	Fallecido	.	.	3	188
4	3	Fallecido	.	.	4	187
5	3	Fallecido	.	.	5	186
6	3	Fallecido	.	.	6	185
7	3	Fallecido	0,963	0,014	7	184
8	4	Fallecido	.	.	8	183
9	4	Fallecido	0,953	0,015	9	182

Es decir, a los 2 años ha fallecido un paciente. Por tanto la probabilidad de sobrevivir en ese instante es  $190/191=0,995$ .

De los 2 a los 3, la probabilidad será  $184/190=0,968$ .

Por tanto, la probabilidad acumulada de estar vivo a los 3 años es el producto de las 2 anteriores:  $0,995 \times 0,968 = 0,963$ .

Y así sucesivamente.

Tabla 67. Tabla de supervivencia

Se contrasta a continuación si los distintos factores independientes generan curvas de supervivencia significativamente distintas, utilizándose el test del logaritmo del rango:

	<b>p-valor</b>
Edad	0,011*
Sexo	0,677
Fumador	0,371
Cantidad de tabaco	0,616
Tipo de lesión	0,659
Tamaño lesión	<0,001***
Afectación ósea	0,007**
Adenopatías (NC)	<0,001***
Tamaño NC	0,391
Estadio T	<0,001***
Histología	0,544

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabla 68. Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia según factores

Como se observa, aspectos como el tamaño de la lesión, el T, la afectación ósea o las adenopatías discriminan significativamente el valor de la supervivencia. También la edad del paciente se revela como un factor relevante.

## Edad

Se han definido 4 grupos de edad que dividen a la muestra de forma aproximadamente balanceada.

*De esta manera, se pretende que la fiabilidad de las estimaciones sea similar en los subgrupos. En cualquier caso, el investigador puede sugerirnos otra recodificación más acorde a la literatura, si lo desea.*

La comparación de las funciones de supervivencia estimadas para los 4 grupos indican que hay diferencias significativas ( $p=0,011$ , test L-R). Se observa que en el grupo de los más mayores (edad superior a 75 años), la supervivencia es notablemente menor al resto de segmentos.

### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

EDAD	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hasta 55	109,575	10,055	89,868	129,283	159,000	43,900	72,957	245,043
56-65	102,593	14,438	74,295	130,890	101,000	28,739	44,672	157,328
66-75	118,007	21,054	76,741	159,273	72,000	5,837	60,559	83,441
Más de 75	63,267	10,808	42,084	84,451	29,000	20,468	,000	69,117
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 69. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según edad

### Funciones de supervivencia

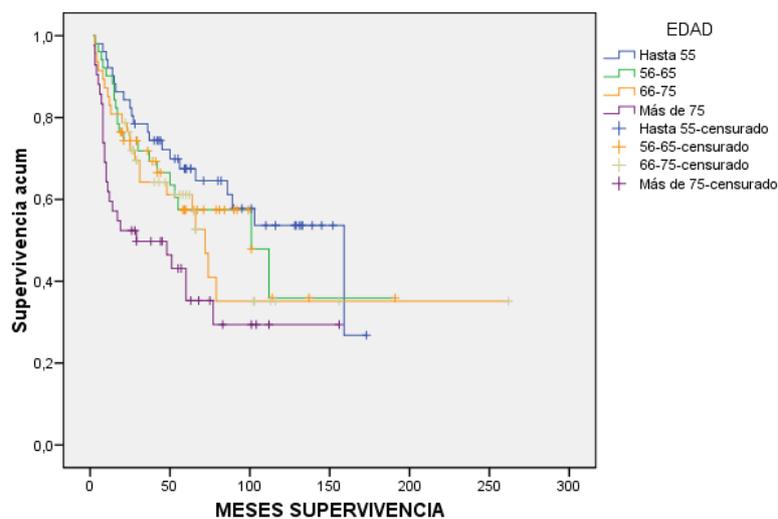


Tabla 70. Función de supervivencia por edad

Obsérvese en los intervalos de confianza de la tabla anterior cómo sólo dos son excluyentes, el de los segmentos de menores de 55 y el de los mayores de 75. Estrictamente podemos decir que entre estos dos grupos, la supervivencia estimada no tiene nada que ver; aunque bien es cierto que el intervalo de los mayores de 75 años se solapa por escaso margen con los de los dos grupos de edad intermedia, enfatizando la idea de que se trata de un grupo de comportamiento diferenciado.

Tamaño de lesión

El gráfico siguiente muestra cómo la función de supervivencia estimada dentro de cada uno de los grupos de tamaño es claramente heterogénea, tal y como concluyó el test del Log-rank ( $p < 0,001$ ).

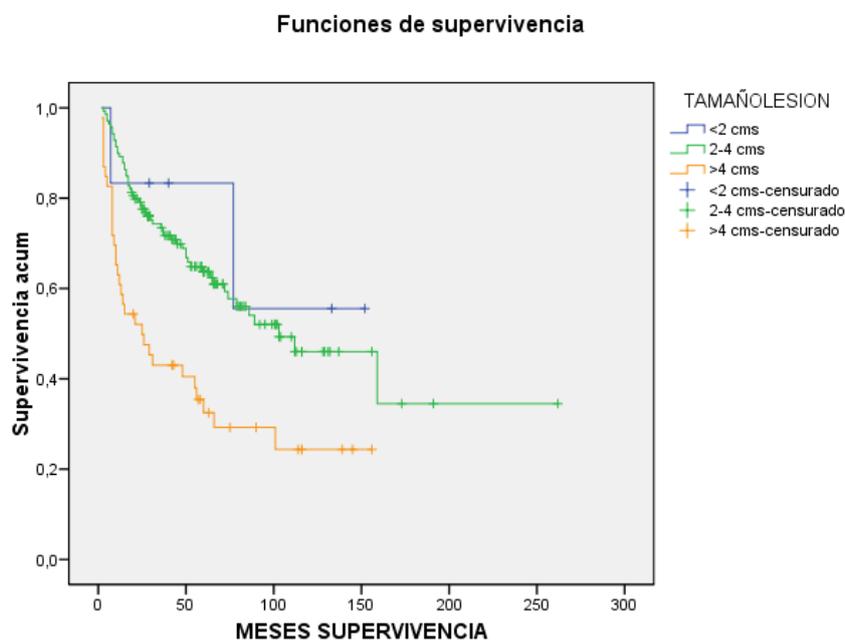


Tabla 71. Función de supervivencia según tamaño de la lesión

El número de pacientes con una lesión de tamaño inferior a 2 cms es muy bajo (n=6): De ahí el fuerte escalonamiento de la función en estos sujetos y la menor fiabilidad de los estadísticos calculados (media, mediana).

Las diferencias entre las otras dos curvas son evidentes, con un evidente acortamiento de la supervivencia entre las lesiones de mayor tamaño.

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

TAMAÑO LESIÓN	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<2 cms	107,000	24,954	58,091	155,909				
2-4 cms	133,088	14,855	103,973	162,203	103,000	21,484	60,892	145,108
>4 cms	57,329	9,461	38,785	75,873	25,000	9,318	6,737	43,263
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 72. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según tamaño de lesión

Entre las lesiones de tamaño moderado (2-4 cms), la supervivencia media es de 133,1 meses frente a sólo 57,3 entre las más grandes.

Dado el escaso número de lesiones pequeñas (<2 cms), pueden agregarse al grupo de tamaño moderado (2-4 cms) y replicar el análisis. Obviamente, el resultado del test Log-rank es idéntico ( $p < 0,001$ ), con unas cifras descriptivas muy similares:

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

TAMAÑO LESIÓN	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<=4 cms	134,086	14,687	105,299	162,873	103,000	21,581	60,702	145,298
>4 cms	57,329	9,461	38,785	75,873	25,000	9,318	6,737	43,263
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 73. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según tamaño de lesión ajustado

### Funciones de supervivencia

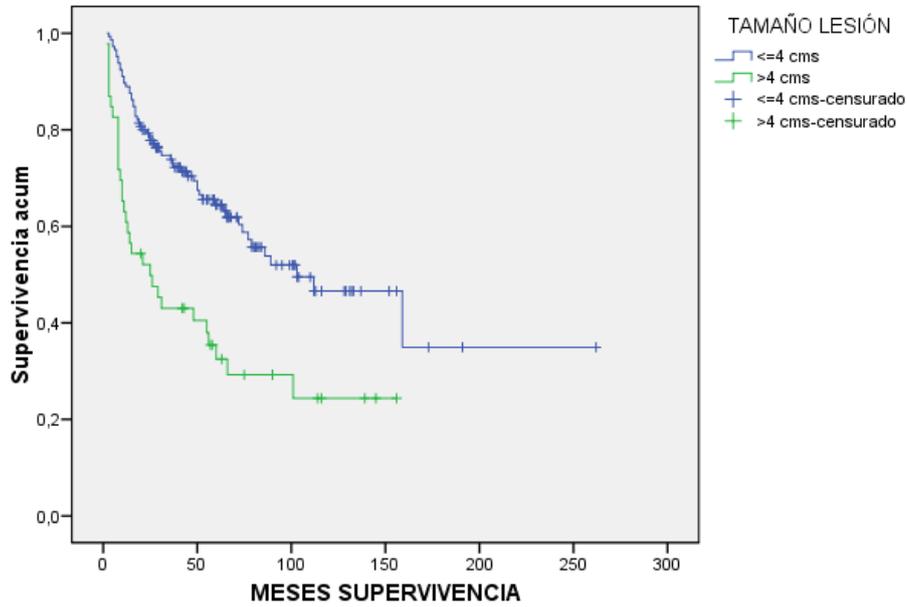


Tabla 74. Función de supervivencia según tamaño de lesión ajustado

### Afectación ósea

La afectación ósea de la lesión también implica resultados significativamente distintos en cuanto a la supervivencia ( $p=0,007$ , test L-R).

### Funciones de supervivencia

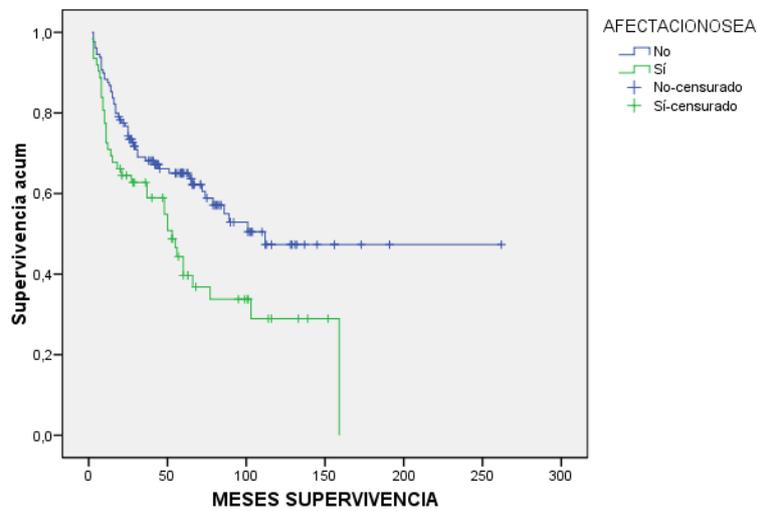


Tabla 75. Función de supervivencia según afectación ósea

### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

AFECTACIONOSEA	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	145,907	12,485	121,437	170,377	112,000	.	.	.
Sí	70,718	8,809	53,453	87,984	53,000	8,704	35,940	70,060
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 76. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según afectación ósea

Como se observa, la supervivencia media se reduce en un 50% aproximadamente cuando existe afectación ósea.

### Adenopatías (NC)

Las curvas de supervivencia son significativamente diferentes según la presencia de adenopatías en el paciente ( $p < 0,001$ , test L-R). Esta circunstancia provoca una reducción importante de la vida del paciente.

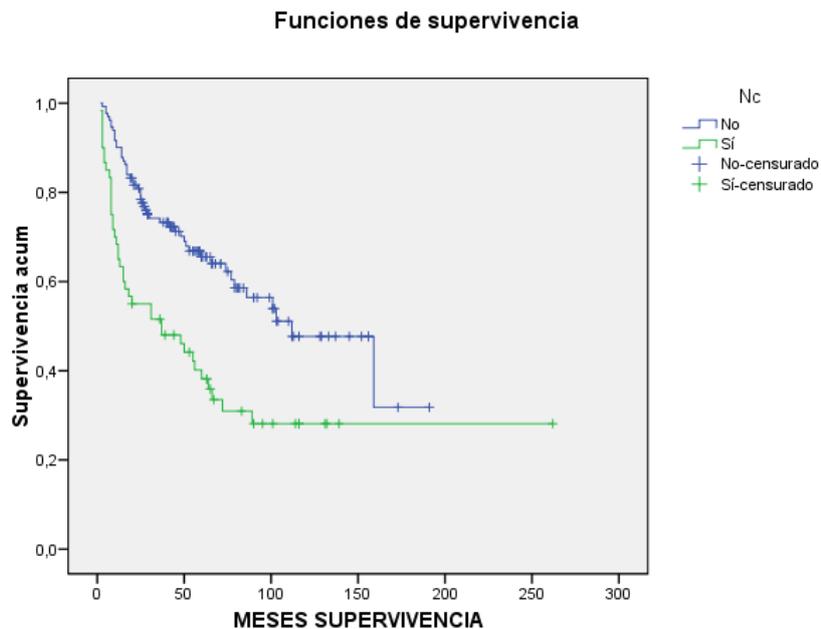


Tabla 77. Función de supervivencia según presencia de adenopatías

### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Nc	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	110,680	8,693	93,642	127,717	112,000	19,500	73,779	150,221
Si	92,687	14,990	63,306	122,067	37,000	17,970	1,779	72,221
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 78. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según presencia de adenopatías

Para los sujetos con adenopatías (n=60) se ha estudiado si el tamaño de éstas incide también sobre la supervivencia. Los resultados sugieren que no hay efecto tamaño Nc ( $p=0,391$ ), si bien hay que tener en cuenta que sólo 8 de los pacientes se clasifican con tamaño de Nc elevado (3-6 cms).

T

La estimación de la supervivencia difiere significativamente según el estadio T del tumor ( $p<0,001$ ).

### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

T	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
T2	161,063	14,177	133,276	188,851	.	.	.	.
T3	57,886	12,879	32,644	83,129	25,000	8,967	7,424	42,576
T4	70,622	8,819	53,336	87,907	53,000	8,704	35,940	70,060
Global	120,435	12,733	95,478	145,392	79,000	13,544	52,453	105,547

Tabla 79. Medias y medianas del tiempo de supervivencia según parámetro "T"

### Funciones de supervivencia

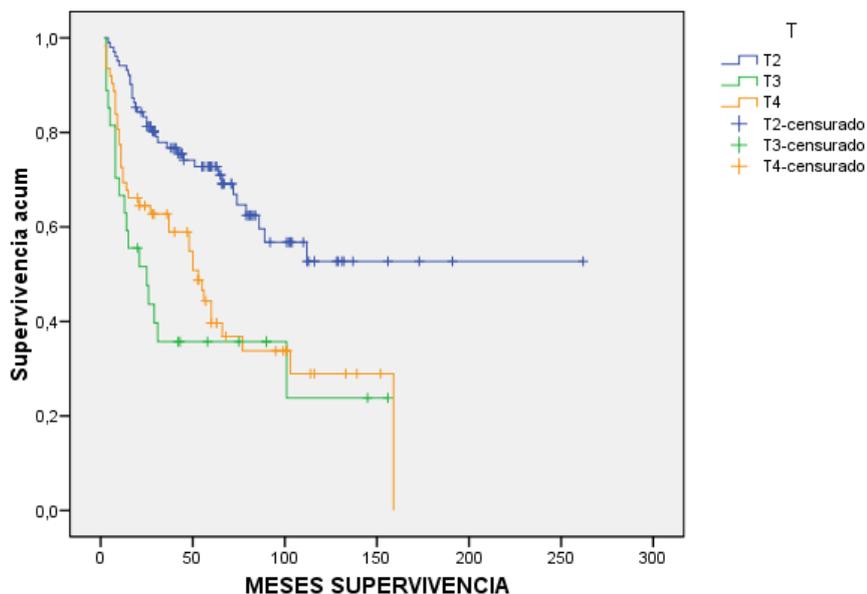


Tabla 80. Función de supervivencia según parámetro “T”

Las funciones estimadas exhiben un patrón interesante. En principio, existe una clara diferenciación entre el outcome del paciente con lesión tipo T2 frente al resto (T3 o T4). De hecho, en el grupo T2 no es posible estimar la mediana de la supervivencia porque más del 50% de los pacientes están vivos al término del seguimiento.

A los 2 años, aproximadamente, la situación en el grupo T3 es descriptivamente peor a la del grupo T4: Las probabilidades de supervivencia (Ver gráfico) son 0,35 y 0,65 respectivamente.

Sin embargo, a partir de ese tiempo crítico de 2 años, la mortalidad con estadio T3 se estabiliza, mientras que con T4 continúa descendiendo hasta los 6 años en que se sitúa al mismo nivel que la anterior.

En la tabla anterior se proporciona un valor medio para la supervivencia de 57,8 meses para el grupo T3 y de 70,6 meses para T4. Estas cifras no deben interpretarse taxativamente como ‘una mayor supervivencia en el estadio T4’; ya que, además de las diferencias específicas encontradas según tramos temporales, puede observarse que los intervalos de confianza (tabla anterior) se solapan considerablemente. Esto es, no hay evidencias suficientes para concluir que la supervivencia entre T3 y T4 es significativamente distinta.

Sin embargo, el intervalo para T2 es notablemente disjunto respecto a los anteriores, lo que sí permite afirmar que, en este caso, la supervivencia es significativamente superior.

### Modelización mediante regresión de Cox

Mediante la regresión de Cox se pretende valorar el efecto simultáneo de las variables pronóstico identificadas como relevantes con la metodología de Kaplan-Meier, a saber, tamaño de la lesión, afectación ósea, adenopatías, estadio T y edad del sujeto.

*Recuérdese que en la regresión de Cox la variable dependiente es la tasa de impacto o tasa instantánea de muerte (el hazard).*

Inicialmente se ha estimado un modelo completo, con introducción forzosa de los 5 factores y todas las interacciones de orden 2 entre los mismos.

*La idea es valorar si un factor influye significativamente sobre la tasa instantánea de muerte (o hazard); pero también saber si esta influencia es extrapolable a cualquier nivel de los otros factores.*

Este primer modelo muestra que algunas de las variables consideradas presentan una fuerte asociación lineal, lo que aconseja extraer del modelo las interacciones implicadas. Con esta simplificación, se re-estima el modelo obteniéndose:

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EDAD	,047	,009	24,533	1	,000	1,048	1,029	1,067
AFECTACION OSEA	-1,536	1,740	,779	1	,377	,215	,007	6,515
Nc	-1,794	1,324	1,837	1	,175	,166	,012	2,227
T			14,072	2	,001			
T3	1,106	,295	14,070	1	,000	3,021	1,695	5,383
T4	,142	1,176	,015	1	,904	1,152	,115	11,541
AFECTACION OSEA*EDAD	,035	,019	3,518	1	,061	1,036	,998	1,075
EDAD*Nc	,041	,019	4,468	1	,035	1,042	1,003	1,082

Tabla 81. Re-estimación del modelo de regresión de Cox

El modelo integra prácticamente todos los factores (a excepción del tamaño de la lesión), junto a dos términos de interacción por edad (afectación ósea y Nc).

Por ejemplo, el impacto de la edad en la tasa instantánea de muerte es de un 4,8% (dado que el HR=1,048).

Una explicación detallada de todos los términos implicados en el modelo se hará a continuación, sin embargo en la validación del mismo se ha detectado un aspecto de interés, que obligará de nuevo a corregirlo ligeramente:

Cuando se procede a la validación del modelo, se encuentra que el supuesto fundamental de proporcionalidad de los hazard es discutible para la covariable edad. Es decir, el HR atribuible a una diferencia de 1 año de edad no se mantiene constante a lo largo del tiempo. Esto es, antes hemos afirmado que 1 año de edad incrementa la tasa instantánea de muerte un 4,8% (estimación realizada en presencia del resto de factores). Ahora hay que matizar que en este porcentaje puede ser muy distinto en tiempos próximos al diagnóstico frente a tiempos más avanzados.

Un modelo sencillo para interpretar este efecto responde a la ecuación:

$$HR = e^{(0,051 \text{ Edad} - 0,001 \text{ tiempo} \times \text{Edad})}$$

Donde el coeficiente del término Tiempo x edad se ha revelado como estadísticamente significativo (p=0,034, Wald).

Es decir, en un tiempo de seguimiento relativamente corto, como por ejemplo 24 meses, se tendría HR=1,027 (el impacto de un año adicional en la mortalidad es del 2,7%). Pero a largo plazo, por ejemplo, 84 meses, HR=0,968 (el impacto es del -3,2%).

Se tiene un peor pronóstico poco después del diagnóstico en los pacientes más viejos; pero conforme avanza el seguimiento, la tasa de muerte es más rápida en los más jóvenes.

Por tanto, el modelo debe re-estimarse para contemplar esta dependencia temporal. El modelo definitivo será:

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
TIEMPO x EDAD	-,001	,000	3,254	1	,071	,999	,999	1,000
EDAD	,064	,014	22,316	1	,000	1,066	1,038	1,095
AFEC. ÓSEA	-1,453	1,712	,720	1	,396	,234	,008	6,704
Nc	-1,635	1,290	1,606	1	,205	,195	,016	2,444
T			13,621	2	,001			
T3	1,087	,295	13,595	1	,000	2,966	1,664	5,286
T4	,020	1,178	,000	1	,986	1,021	,102	10,262
AFEC. ÓSEA x EDAD	,035	,018	3,641	1	,056	1,035	,999	1,073
EDAD x Nc	,039	,019	4,254	1	,039	1,040	1,002	1,079

Tabla 82. Estimación del modelo de regresión de Cox para el tiempo de supervivencia

Este resultado nos indica que la velocidad a la que se producen las muertes depende del estadio T, de la edad, el Nc y la afectación ósea de la lesión.

La influencia del T puede explicarse de modo general (sin diferenciar niveles de edad o situación Nc).

Sin embargo, la influencia de cada uno de los otros factores (edad, Nc, afección ósea) tiene que especificarse para las distintas combinaciones de los otros dos.

Por último, la influencia de la edad también debe concretarse según la parte del período de seguimiento que estudiemos: No influye igual un año adicional de edad poco después del tratamiento que varios años después.

La ecuación del modelo de Cox podría escribirse como:

$$H(t) = H_0(t) 0,99^{Edad \times tiempo} 1,07^{Edad} 0,23^{Osea} 0,19^{Nc} 2,97^{T3} 1,02^{T4} 1,03^{Osea \times Edad} 1,04^{Edad \times Nc}$$

donde H(t) es la tasa instantánea de muerte o hazard,

H<sub>0</sub>(t) es la tasa de referencia (la basal, cuando todas los factores valen 0),

Ósea, Nc, T3 y T4 valen 1 si son afirmativos; 0 en caso contrario.

Cada paciente, según su perfil de edad, afección ósea, Nc y T presenta un hazard (Los cálculos son directos a partir de la ecuación general del modelo) que puede ser comparado al de la categoría de referencia (no ósea, no Nc, estadio T2 y edad media). En esta tabla se presentan los hazard para las distintas combinaciones (excluyendo la multiplicación por el término  $H_0(t) 0,99^{Edad \times tiempo}$ , que a efectos de las comparaciones es irrelevante):

			T2	T3	T4
Edad media = 65 años	No af. ósea	No Nc	75,9	225,6	77,5
		Sí Nc	177,6	527,5	181,1
	Sí af. ósea	No Nc	115,8	344,0	118,1
		Sí Nc	270,8	804,5	276,3
Edad media +1	No af. ósea	No Nc	81,3	241,4	82,9
		Sí Nc	197,6	586,9	201,6
	Sí af. ósea	No Nc	127,7	379,2	130,2
		Sí Nc	310,4	922,1	316,7

Por ejemplo, ¿cuánto aumenta la tasa de riesgo de mortalidad de un individuo en la edad media con T3 respecto a T2 y en las mismas condiciones de afectación ósea y Nc? =  $225,6/75,9=2,97$ , que es el HR facilitado en la tabla 82. También podría calcularse como  $527,5/177,6$  o como  $922,1/310,4$ .

Tabla 83. Valores Hazard para las distintas combinaciones

Con toda la información anterior, se interpretan los resultados:

- La edad influye significativamente sobre la tasa instantánea de muerte ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en el modelo hay varios términos de interacción que involucran a la edad. Por tanto, no es posible expresar el riesgo asociado a tener un año adicional de edad como una sola cifra. La cuantificación depende de varios aspectos:
  - si hay afectación ósea
  - si hay adenopatías Nc
  - si el diagnóstico-tratamiento ha sido realizado hace poco o mucho tiempo

Un individuo con un año más de edad que otro y en las mismas condiciones de afectación ósea, Nc y estadio T tiene una tasa instantánea de muerte superior en un factor 1,07. El hazard ratio HR es 1,07 (o sea,  $Ex(\beta)=1,066$  de la tabla 82). Ésta es la cuantificación del riesgo asociado a un año adicional de edad. Pero no es válida en general, tiene que ser matizada según los aspectos previamente mencionados.

- Existe interacción al límite de la significación estadística entre Edad y afectación ósea ( $p=0,056$ ). Básicamente indica que el efecto de un año más de edad no es igual en sujetos sin afectación y con afectación. En los afectos, el HR del año extra es un 3,5% superior al de los no afectos (Leer el dato 1,035 en la tabla 82; también puede obtenerse de las tablas anteriores).
- Existe interacción significativa entre Edad y Nc ( $p=0,039$ ). En este caso, el efecto de la edad sobre la tasa de muerte también depende de la situación Nc del sujeto. Concretamente, en el grupo de los que presentan adenopatías, la HR asociada a un año más de edad es un 4% superior a la del grupo sin adenopatías (Dato 1,04 de la tabla 82).
- Por último, las cifras de riesgo estimadas anteriormente deberían corregirse ligeramente según el momento del seguimiento que se estudie. Como el factor corrector del HR (0,999) es menor que 1, sugiere que todas las conclusiones anteriormente comentadas son exactas para momentos inmediatamente posteriores al diagnóstico; pero conforme pasa el tiempo, el efecto de la edad se va atenuando. Por ejemplo, 5 años después de ese punto de partida, la HR de un año adicional de edad con Nc no es un 4% superior al de no Nc, sino que habría que corregirlo por  $0,999^{60 \text{ (meses)}}=0,941$ . Es decir, sería un 3,7%.  
En realidad, el p-valor asociado a esta corrección es no significativo ( $p=0,071$ ); pero dado que cuestionaba la hipótesis principal del modelo de Cox, es recomendable incluirla.

- El estadio de la lesión también se identificó como un factor pronóstico decisivo de la tasa de mortalidad de los pacientes ( $p < 0,001$ ). La HR de presentar un T3 frente a un T2 se cifra en 2,97, lo cual representa una diferencia considerada significativa ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se detectan diferencias de T4 frente a T2 ( $p = 0,986$ ). Como siempre, en un modelo multivariable, hay que matizar que no las hay en presencia de los otros factores que integran el modelo (Nc, afectación ósea, edad). Conociendo todos estos aspectos del paciente, es poco relevante saber si el estadio es T4 o T2.

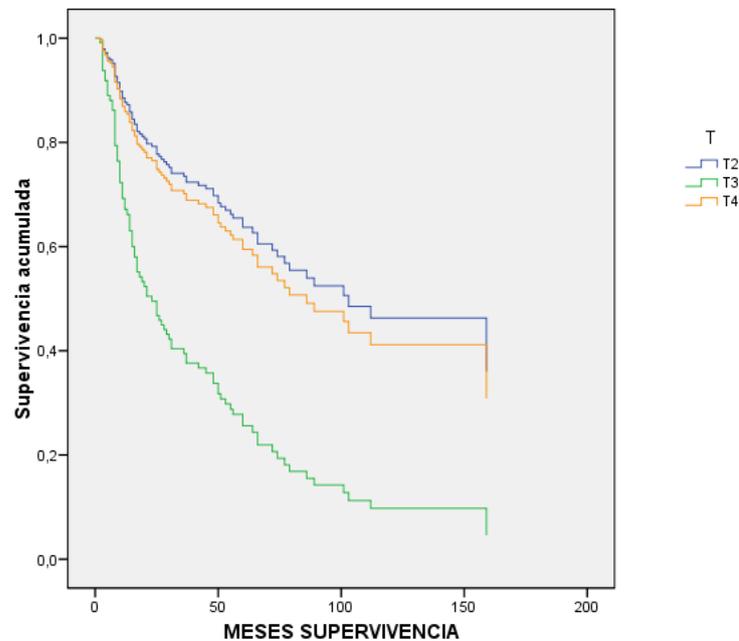


Tabla 84. Curvas de supervivencia según el parámetro "T"

- Aunque la afectación ósea presenta un término no significativo ( $p = 0,396$ ), no debe interpretarse como ausencia de relación; ya que su influencia está matizándose a través de la interacción con la edad ( $p = 0,056$ ). A partir de la ecuación del modelo, puede fácilmente calcularse que para un individuo con edad media (64 años), el hecho de presentar afectación ósea multiplica la  $H(t)$  por 1,52 ( $= 0,23 \times (1,03^{64})$ ).

Es decir, está incrementándose en un 52%. Este es el HR asociado a la afectación ósea para un sujeto medio.

Debido al efecto interacción, un individuo con 65 años lo incrementa un 57,8%.

Otra forma de cálculo: A partir de las tablas grises anteriores, calcularíamos  $115,8/75,9=1,52$ . Ese es el HR del cambio de estado de afectación ósea en un sujeto medio. Pero para una edad 1 año superior, el cálculo  $127,7/81,3=1,578$ .

El gráfico siguiente representa la función de supervivencia estimada a través del modelo para un paciente con edad media:

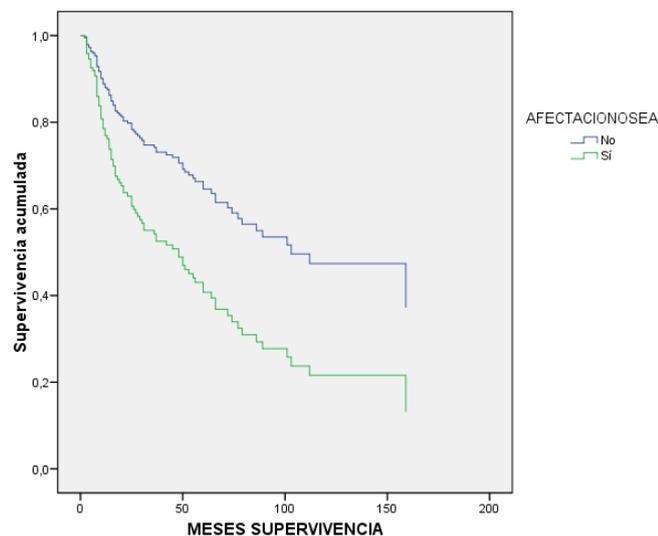


Tabla 85. Función de supervivencia estimada a través del modelo para un paciente con edad media y presencia o no de afectación ósea

- De la misma forma tiene que interpretarse el efecto del Nc. En un individuo con edad media, el hecho de presentar Nc aumenta su riesgo de mortalidad en  $0,19 \times (1,04^{64})=2,4$  veces. Este es el HR para un sujeto promedio.

Debido al efecto interacción, un señor con 65 años lo aumenta 2,49 veces, esto es, un 4% adicional que es lo que representa el valor 1,04 de la tabla 2.3 asociado al término interacción.

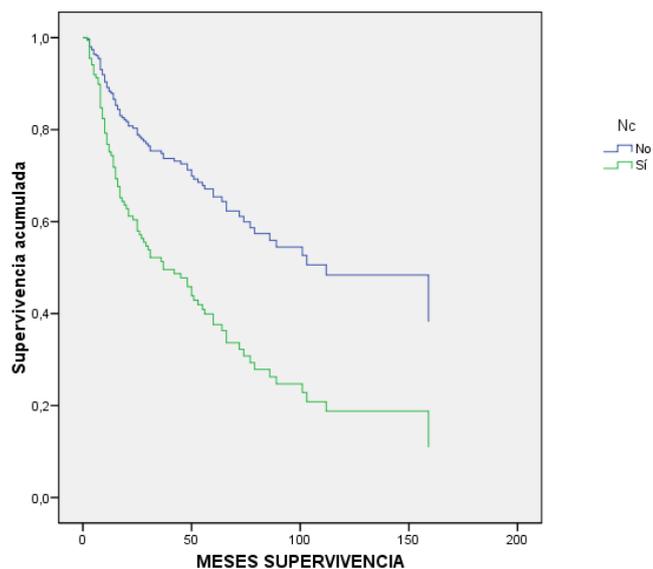


Tabla 86. Función de supervivencia estimada a través del modelo para un paciente con edad media y presencia o no de adenopatías

- Por último, notar cómo el tamaño de la lesión no forma parte de este modelo. Tampoco quiere decir que no influya sobre la tasa de mortalidad, simplemente que no aporta nada extra para entenderla respecto a lo que ya están aportando edad, Nc, y otras variables.

### 3.- ANÁLISIS DEL TIEMPO HASTA RECIDIVA

Para el estudio del tiempo hasta recidiva o tiempo libre de enfermedad (ILE), hay que excluir del análisis aquellos pacientes que, desde el diagnóstico, nunca han estado libres de la enfermedad. La tabla siguiente indica que 28 casos (14,7%) se encuentran en esta situación:

	N	%
<b>Total</b>	191	100,0%
<b>No</b>	74	38,7%
<b>Sí</b>	89	46,6%
<b>Nunca libres de enfermedad</b>	28	14,7%

Tabla 87. Periodos libres de enfermedad

La muestra de trabajo para este análisis será, por tanto, de 163 pacientes para los que el tiempo hasta recidiva es el indicado en la base de datos en el caso en que se haya producido y si no se ha registrado recaída, el tiempo sin recidiva coincide con el tiempo de supervivencia.

De los 163 pacientes libres de enfermedad en el diagnóstico-tratamiento, 89 han experimentado recidiva (54,6%) y 74 permanecen curados (45,4%).

La tabla siguiente muestra los estadísticos básicos de la función de ILE estimada mediante Kaplan-Meier:

Media				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
116,588	10,227	96,543	136,634	45,000	7,787	29,737	60,263

Tabla 88. Media y mediana del ILE estimado según método de Kaplan-Meier (meses)

Por tanto, el período sin recidiva medio se estima en 116,5 meses y el valor poblacional se encuentra entre los 96,5 y los 136,6 meses con una confianza del 95%. Además, el 50% de los pacientes se hallan libres de enfermedad a los 45 meses del diagnóstico. Se representa gráficamente la función estimada (La función teórica se sigue denominando de ‘supervivencia’ aunque en este caso el evento sea la recidiva.):

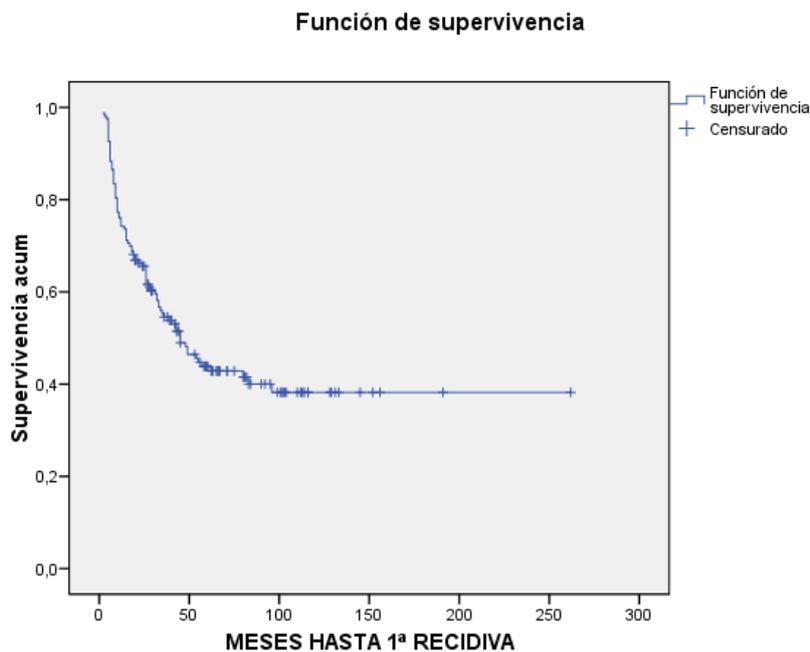


Tabla 89. Representación gráfica del evento “recidiva”

La función presenta dos tramos bien diferenciados. En los primeros 60 meses (5 años), la tasa de impacto de la recidiva es bastante intensa, estabilizándose drásticamente a partir de ese umbral. Superado ese tiempo crítico, la probabilidad de una reaparición de la enfermedad es muy baja.

Se contrasta a continuación si los distintos factores independientes generan curvas de supervivencia significativamente distintas para el tiempo hasta recidiva, utilizándose el test del logaritmo del rango:

	<b>p-valor</b>
Edad	0,170
Sexo	0,483
Fumador	0,161
Cantidad de tabaco	0,778
Tipo de lesión	0,889
Tamaño lesión	0,002**
Afectación ósea	0,008**
Adenopatías (NC)	0,048*
Tamaño NC	0,337
Estadio T	<0,001***
Histología	0,601

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Tabla 90. Resultados del test Log-rank de homogeneidad del tiempo hasta la 1ª recidiva según factores

Como se observa, aspectos como el tamaño de la lesión, el T, la afectación ósea o las adenopatías están influyendo significativamente sobre las estimaciones del tiempo libre de enfermedad.

Si se compara esta tabla respecto a la 68, se observa que la clasificación T, el tamaño de la lesión y la afectación ósea siguen siendo aspectos fundamentales para explicar el ILE, como lo eran para la supervivencia. Sin embargo, la presencia de adenopatías exhibe una influencia mucho más limitada sobre el ILE.

Análogamente, la edad del paciente no permite discriminar entre tiempos de recaída más o menos cortos.

*De todas formas, recuérdese que el test realizado está analizando la influencia de cada factor por separado sobre el tiempo hasta el evento. En el posterior modelo de Cox se 're-estimarán' la importancia de cada factor, simultáneamente a la de todos los demás.*

## Edad

No ha resultado significativa; pero como ayuda a la interpretación presentamos el gráfico de las funciones estimadas:

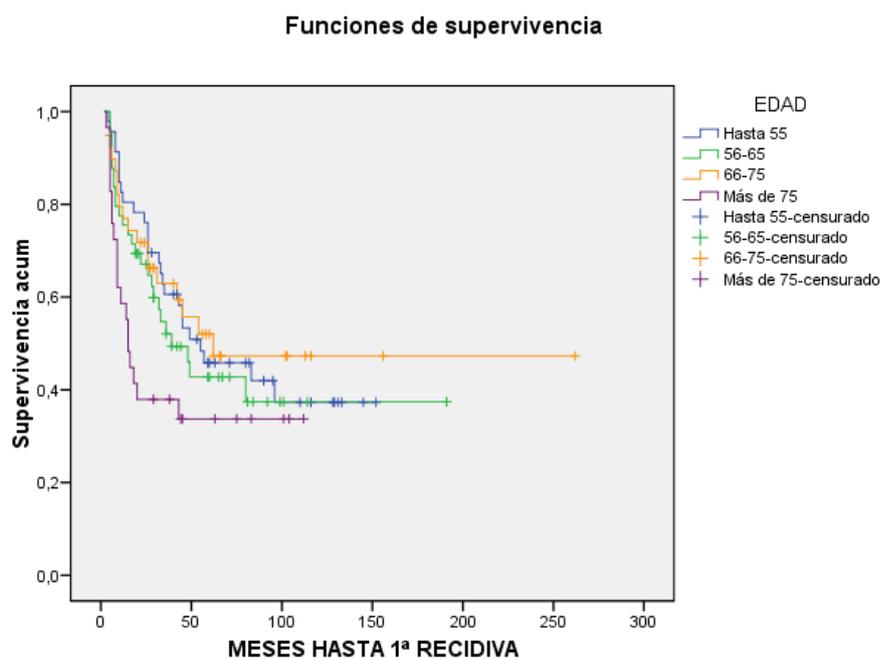


Tabla 91. Representación gráfica del evento “recidiva” con respecto a la edad

Respecto al gráfico del tiempo de supervivencia, se aprecia una mayor homogeneidad de las curvas, especialmente para las de edades inferiores a 75 años.

*Además, el hecho de trabajar con una muestra un 15% inferior a la total disminuye la potencia estadística, haciendo más difícil la detección de resultados significativos asociados a una misma magnitud de efecto.*

## Tamaño de lesión

El gráfico siguiente muestra cómo la función de supervivencia para el ILE dentro de cada uno de los grupos de tamaño (Recuérdese que dentro del grupo ' $\leq 4$  cms' hay 6 pacientes con tamaño ' $\leq 2$  cms') es claramente distinta, ( $p=0,002$ , test Log-rank).

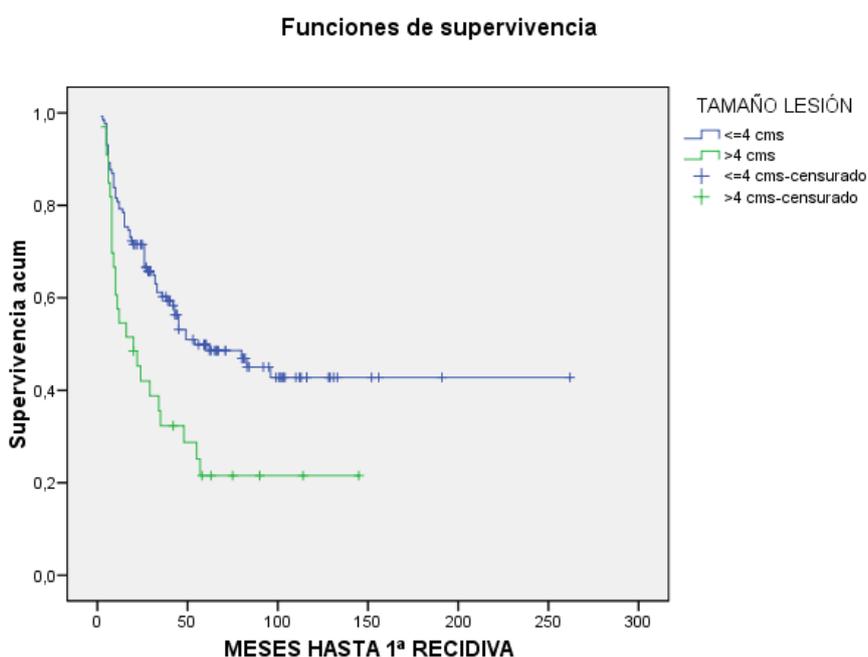


Tabla 92. Representación gráfica del evento “recidiva” con respecto al tamaño de la lesión

### Medias y medianas del tiempo ILE

TAMAÑO LESIÓN	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
$\leq 4$ cms	128,763	11,711	105,809	151,717	54,000	18,475	17,790	90,210
$> 4$ cms	46,222	9,622	27,364	65,081	20,000	7,271	5,750	34,250
Global	116,588	10,227	96,543	136,634	45,000	7,787	29,737	60,263

Tabla 93. Medias y medianas del evento “recidiva” con respecto al tamaño de la lesión

Entre las lesiones de tamaño moderado ( $\leq 4$  cms), el tiempo medio hasta la 1ª recidiva se estima en 128,7 meses frente a sólo 46,2 entre las más grandes.

## Afectación ósea

Si se diagnosticó afectación ósea de la lesión, es más probable la recaída en un tiempo corto tras el tratamiento, respecto a la ausencia de afectación ( $p=0,008$ , test Log-rank).

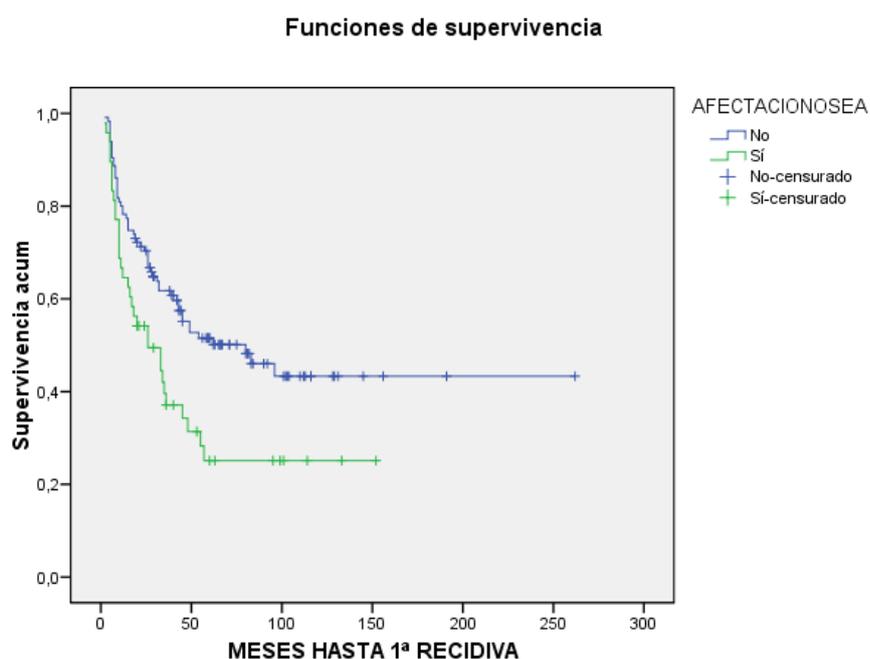


Tabla 94. Representación gráfica del evento “recidiva” con respecto afectación ósea

### Medias y medianas del tiempo ILE

AFECTACION OSEA	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	130,455	12,539	105,879	155,030	80,000	22,365	36,165	123,835
Sí	54,162	9,060	36,404	71,920	26,000	9,324	7,725	44,275
Global	116,588	10,227	96,543	136,634	45,000	7,787	29,737	60,263

Tabla 95. Medias y medianas del evento “recidiva” con respecto afectación ósea

## Adenopatías (Nc)

Las curvas de Kaplan-Meier para el tiempo ILE son significativamente distintas según que el paciente presentara adenopatías o no ( $p=0,048$ , test Log-rank):

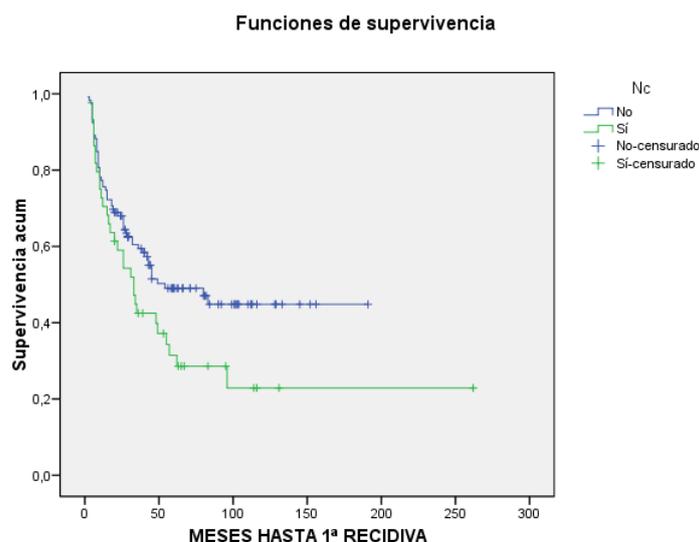


Tabla 96. Representación gráfica del evento “recidiva” con respecto adenopatías

Notar cómo para un paciente sin adenopatías, el tiempo umbral a partir del cual disminuye abruptamente la probabilidad de recaer se cifraría en torno a los 48 meses. Por el contrario, la tasa de recidiva sigue siendo intensa algún tiempo más (hasta los 60 meses) en sujetos con adenopatía.

### Medias y medianas del tiempo ILE

Nc	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	99,361	8,489	82,722	116,000	54,000	19,304	16,164	91,836
Si	82,343	17,020	48,983	115,703	33,000	6,431	20,395	45,605
Global	116,588	10,227	96,543	136,634	45,000	7,787	29,737	60,263

Tabla 97. Medias y medianas del evento “recidiva” con respecto adenopatías Sin embargo, el tamaño del Nc no es relevante ( $p=0,337$ , test Log-rank).

T

Se trata del factor que más impacto tiene sobre la duración del período libre de enfermedad ( $p < 0,001$ , test Log-rank).

Como se observa en el gráfico siguiente, los grupos T3 y T4 presentan un patrón bastante homogéneo, con un acortamiento notable del período sin enfermedad respecto a los estadios de tipo T2.

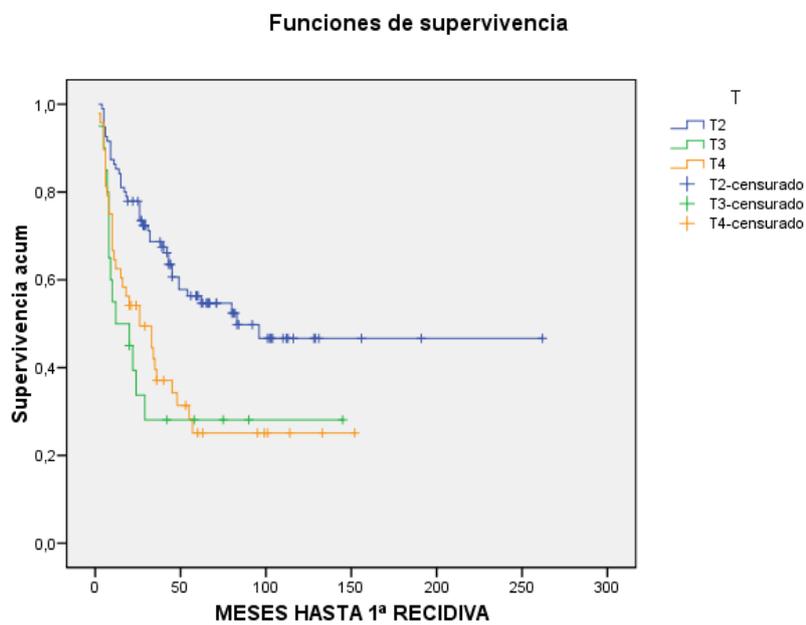


Tabla 98. Representación gráfica del evento “recidiva” con respecto parámetro “T”

**Medias y medianas del ILE**

T	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
T2	140,832	13,821	113,743	167,920	83,000	.	.	.
T3	49,750	13,760	22,780	76,720	12,000	11,180	,000	33,913
T4	53,933	9,083	36,131	71,735	26,000	9,324	7,725	44,275
Global	116,588	10,227	96,543	136,634	45,000	7,787	29,737	60,263

Tabla 99. Medias y medianas del evento “recidiva” con respecto parámetro “T”

## Modelización mediante regresión de Cox

El modelo tiene como objetivo identificar factores pronóstico del tiempo hasta la 1ª recidiva, del conjunto de los que han sido detectados como importantes por el método de Kaplan-Meier: tamaño, afectación ósea, adenopatías y T.

Inicialmente se ha estimado un modelo completo, con introducción forzosa de los 4 factores y todas las interacciones de orden 2 entre los mismos.

*La idea es valorar si un factor influye significativamente sobre la tasa instantánea de recidiva (o hazard); pero también saber si esta influencia es generalizable a cualquier nivel de los otros factores.*

*Ejemplo: Podría ocurrir que el Nc acortara el tiempo ILE; pero que no lo hiciera en la misma magnitud dentro de las lesiones de pequeño o de gran tamaño.*

El primer modelo refleja el elevado grado de asociación que existe entre algunos de los factores, llegando a la relación lineal perfecta en algunos casos. Por ejemplo, cuando hay afectación ósea todas las lesiones son de tipo T4. Este tipo de asociaciones perfectas dificultan las estimaciones porque no hay grupos con los que comparar la tasa de recidivas (no hay pacientes sin afectación ósea con T4). Se han eliminado los términos de interacción vinculados a este problema, resultando el siguiente modelo final:

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>TAMAÑO</b>	,672	,409	2,704	1	,100	1,958	,879	4,361
<b>Nc</b>	,196	,260	,569	1	,451	1,217	,731	2,027
<b>T</b>			5,507	2	,064			
<b>T3</b>	,388	,526	,544	1	,461	1,474	,526	4,133
<b>T4</b>	,654	,288	5,148	1	,023	1,923	1,093	3,382
<b>Nc x TAMAÑO</b>	-1,844	,825	4,996	1	,025	,158	,031	,797
<b>Nc x T</b>			7,545	2	,023			
<b>Nc x T3</b>	2,398	1,074	4,985	1	,026	11,001	1,340	90,285
<b>Nc x T4</b>	-,083	,574	,021	1	,885	,920	,299	2,834

Tabla 100. Estimación del modelo de regresión de Cox para el ILE

Básicamente, es un modelo que reafirma la importancia del tamaño, el Nc y el estadio T, detectando ciertas interacciones significativas: Nc x tamaño y Nc x T.

La ecuación del modelo de Cox podría escribirse como:

$$H(t) = H_0(t) 1,96^{Tam>4} 1,22^{Nc} 1,47^{T3} 1,92^{T4} 0,16^{Tam>4 \times Nc} 11^{Nc \times T3} 0,92^{Nc \times T4}$$

donde H(t) es la tasa instantánea de recidiva o hazard,

H<sub>0</sub>(t) es la tasa de referencia (la basal, cuando todas los factores valen 0),

Tam>4, Nc, T3 y T4 valen 1 si son afirmativos; 0 en caso contrario

*Cada paciente, según su perfil de tamaño, Nc y T presenta un hazard (Los cálculos son directos a partir de la ecuación general del modelo) que puede ser comparado al de la categoría de referencia (tamaño ≤4, no Nc y estadio T2), cuyo valor es 1 (en realidad, H<sub>0</sub>(t); pero indiferente para las comparaciones):*

		T2	T3	T4
Tamaño ≤4	No Nc	1,00	1,47	1,92
	Sí Nc	1,22	19,7	2,15
Tamaño >4	No Nc	1,96	2,88	3,76
	Sí Nc	0,38	6,18	0,67

*La interpretación es sencilla: Por ejemplo, un individuo con lesión de tamaño pequeño, sin Nc y con T3 tiene un HR=1,47 respecto a otro con el mismo tamaño, sin Nc y con T2.*

*Esta tabla, junto a la anterior 100 ayudará a la interpretación correcta de los resultados obtenidos:*

Tabla 101. Valores Hazard para las distintas combinaciones en ILE

- La influencia del Nc sobre la tasa instantánea de recidiva (hazard) ha de interpretarse específicamente dentro de cada nivel de tamaño de lesión

(y viceversa). No puede asumirse, en general, que presentar Nc empeora el pronóstico del ILE o que un tamaño superior a 4 cms hace lo propio. El siguiente gráfico representa la función de supervivencia para las 4 combinaciones de tamaño y Nc:

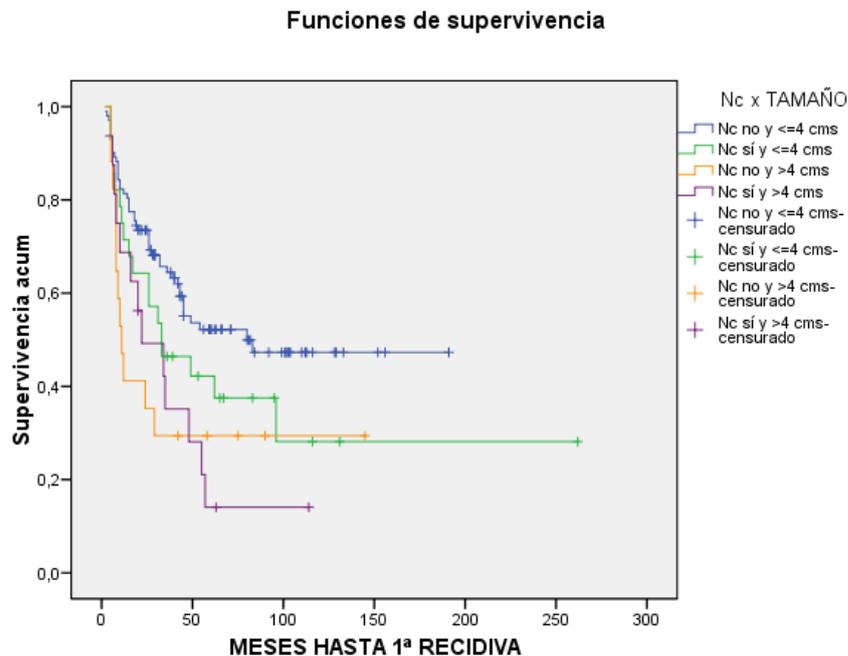


Tabla 102. Representación gráfica del evento recidiva en las diferentes combinaciones de tamaño y adenopatías

Se observa que para lesiones de tamaño pequeño ( $\leq 4$  cms), la presencia de adenopatías (Nc) disminuye la función de supervivencia para el ILE. Sin embargo, para lesiones más grandes ( $>4$  cms) el peor pronóstico (el tiempo más corto hasta la recidiva) está teniendo lugar en ausencia de Nc o, al menos, es así durante los primeros 50 meses del seguimiento.

Este patrón está siendo detectado en forma de interacción estadísticamente significativa ( $p=0,025$ ).

Para un estadio fijo (por ejemplo T2), el HR de presentar Nc frente a no presentarlo, cuando el tamaño es pequeño, se cifra en 1,22 (mayor que 1, es decir, acorta el ILE). Sin embargo, para un tamaño grande, se cifra en 0,19 (menor que 1, alarga el ILE). El ratio entre ambos HR es 0,158, significativamente no nulo.

Puesto que no se han evaluado interacciones de orden 3, se asume que para cualquier estadio la conclusión anterior es válida. Por tanto, si se repiten los cálculos para un T3 o un T4, el ratio entre HR será también 0,158.

- La interacción entre Nc y T también resulta estadísticamente significativa ( $p=0,023$ ). De la misma manera que para la anterior, no es posible afirmar que la tasa de recidivas se incrementa en una cantidad fija cuando se pasa de un T2 a un T3, por ejemplo, sino que es necesario saber si el sujeto presenta adenopatía. El gráfico resulta clarificador de la situación:

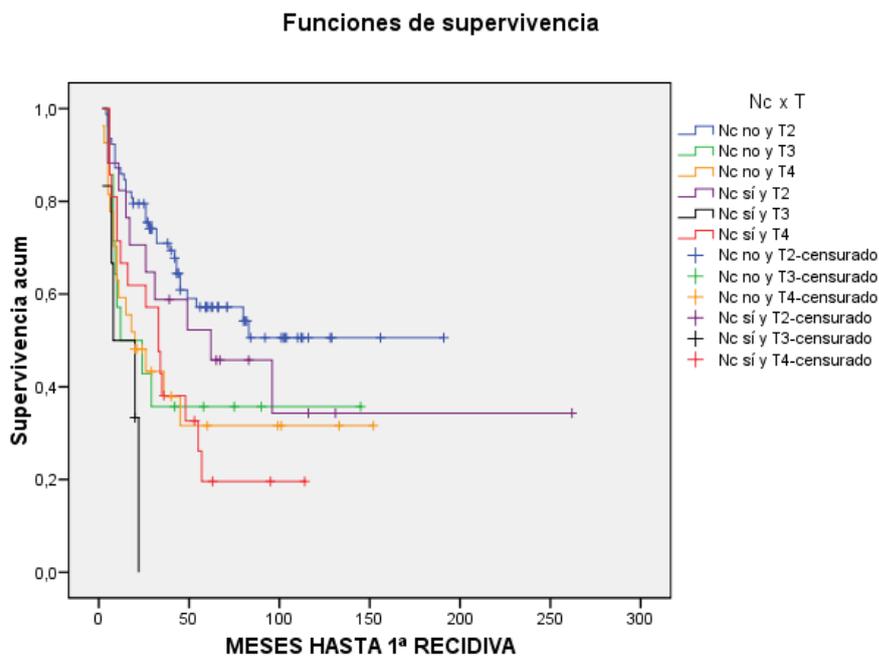


Tabla 103. Representación gráfica del evento recidiva en las diferentes combinaciones de parámetro T y adenopatías

Obsérvense las curvas correspondientes a la ausencia de adenopatías. T2 presenta el mejor pronóstico frente al par T3-T4 muy homogéneo entre sí y vinculado a cortos tiempos sin recaída.

En presencia de adenopatías, T2 presenta también el mejor pronóstico; pero algo por debajo de ella se sitúa la función de T4 y con extremadamente mal pronóstico, alejada de las anteriores la de T3.

Es claro que las diferencias en el ritmo al que se producen las recaídas en función del estadio, dependen totalmente del grupo de Nc donde se estudien (presente o ausente).

La tabla previa de los hazard permite cuantificar esta apreciación. En ausencia de Nc, pasar de T2 a T3 supone un HR=1,47 y en presencia de Nc HR=16,1. Estas HR son marcadamente distintas (la 2ª es 11 veces mayor que la 1ª) y se concluyeron como estadísticamente significativas ( $p=0,026$ ).

En cambio, no hay evidencias de que un estadio T4 frente a un T2 eleve en distinta medida la tasa de recidivas en pacientes sin y con adenopatías ( $p=0,885$ ).

- Notar, por último, que en el modelo no permanece el aspecto afectación ósea. No debe interpretarse que la tasa instantánea de recidivas no esté influenciada por esta circunstancia. Simplemente que, en presencia de T, Nc y tamaño, no aportaría una mejora sustancial de la explicabilidad. Además, todas las afectaciones óseas se corresponden con estadios T4, por lo que la información de una y otra variable será redundante



## DISCUSIÓN

El cáncer oral se considera en la actualidad una importante amenaza para la salud pública, siendo la cuarta causa de muerte en el hombre<sup>211</sup>. Se ha informado que más de 484.000 personas por año en el mundo son diagnosticados de cáncer oral y aproximadamente 261000 mueren de esta enfermedad<sup>212</sup>. Dentro del cáncer oral, el carcinoma oral de células escamosas representa más del 95% de los cánceres de la cavidad oral. Hay autores como El- Deftar et al<sup>213</sup> que consideran que el cáncer oral es la sexta enfermedad maligna más prevalente en el mundo, y para otros autores como Thiele et al<sup>214</sup> representaría la décima enfermedad maligna, esto se debe a que la incidencia e importancia real de esta enfermedad, va a estar sujeta a variaciones según raza y grupos étnicos, que a su vez, viene determinado por los diferentes hábitos orales, de esta forma en países occidentales, la incidencia de cáncer oral está en torno al 3% de todas las enfermedades malignas, y por el contrario en la India, la incidencia puede alcanzar el 45%<sup>215</sup>, donde está más extendido el mascar betel.

El carcinoma oral de células escamosas supone un importante problema para la salud pública debido a su incidencia, a la gran agresividad local que caracteriza este tumor, que implica severas alteraciones estéticas y funcionales por el tratamiento de los mismos, a la alta prevalencia de recurrencias y aparición de segundos tumores primarios, así como de metástasis linfáticas y a distancia<sup>216</sup>, debido a la insatisfactoria tasa de supervivencia a los 5 años en muchas partes del mundo, que no supera el 55% en la última década<sup>217</sup>. Esta supervivencia desciende drásticamente hasta un 30%, cuando ya hay presencia de adenopatías metastásicas cervicales<sup>218</sup>.

Aunque el carcinoma oral de células escamosas sigue siendo más prevalente en el varón de 50-70 años, fumador y/o bebedor, se ha objetivado un incremento de la incidencia en mujeres, en pacientes no fumadores ni bebedores, e incluso en pacientes jóvenes por debajo de los 40 años. Farshadpour et al<sup>219</sup> en una comparación entre pacientes con cáncer que no fumaban ni bebían con aquellos que si lo hacían, pudo comprobar que en los

primeros, la incidencia de cáncer era mayor entre las mujeres y con una edad media de aparición más tardía. En este mismo estudio comparativo pudo apreciarse que la tasa de recurrencias y segundos tumores primarios era prácticamente la misma para los dos grupos, si bien, en el grupo sin hábitos tóxicos la recurrencia aparecía en la región de cabeza y cuello, mientras que el grupo con hábitos tóxicos, era más frecuente las recurrencias o segundos tumores primarios a distancia.

Con respecto al tratamiento, el mayor reto terapéutico sigue siendo aquellos pacientes con carcinoma oral de células escamosas en estadios avanzados (estadio III y IV de la UICC), donde el manejo clínico requiera la implantación de un tratamiento multidisciplinar, incluyendo cirugía y radio-quimioterapia<sup>220</sup>.

Para evitar cirugías muy mutilantes y optimizar la situación perioperatoria, así como mejorar la tasa de supervivencia, muchos protocolos de radioterapia y radioquimioterapia preoperatoria neoadyuvante se han desarrollado a lo largo de los últimos 15 años, permitiendo la realización de cirugías de preservación de órganos, así como un apropiado tratamiento curativo, tanto del tumor primario como de las metástasis locoregionales<sup>221</sup>.

Aún hoy, en la actualidad, el principal objeto de controversia con respecto al tratamiento, sigue siendo la actitud a tomar con respecto al tratamiento del cuello mediante disección cervical, en aquellos pacientes con cuello N0, es decir aquellos que no presenta adenopatías cervicales detectables.

Esta disparidad de opiniones viene determinada porque por un lado, existe una tasa por encima del 20% de todos los pacientes, que presentan adenopatía no detectables<sup>222</sup>, que implican un empobrecimiento del pronóstico de supervivencia del paciente, y por otro lado, los refractarios de la práctica de la disección cervical en paciente con cuello N0, es la morbilidad que supone esta técnica quirúrgica<sup>223</sup>.

Históricamente a los paciente con canceres orales se le realizaba una disección cervical radical, con sacrificio del músculo esterno cleido mastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal, hoy en día existe una tendencia a realizar disecciones selectivas, sobre todo disección supraomohioidea<sup>224</sup>

incluso en pacientes N0, para minimizar la morbilidad y evitar el riesgo de metástasis ocultas.

En este sentido, otros autores como Goerkem et al<sup>225</sup> tomaron en consideración diferentes parámetros histológicos, tales como la profundidad del tumor, el grado de diferenciación y la invasión linfática para tratar de predecir la presencia de metástasis ocultas en cuellos N0, pero desgraciadamente, debido a su escasa sensibilidad, ninguno de ellos puede ser utilizado en la práctica clínica rutinaria.

Las tasas de recurrencias de esta enfermedad se han establecido en torno a un 25-45%, debido a que determinados factores responsables de estas recurrencias y metástasis, aún hoy, no se han descrito<sup>226</sup> y por lo tanto tratamientos específicos dirigidos contra estos factores aún no se han encontrado.

En lo que se refiere a la interpretación de los resultados obtenidos en nuestro estudio retrospectivo sobre 191 pacientes con carcinoma oral de células escamosas, en los que inicialmente fueron excluidos los T1 de la TNM, centrándonos exclusivamente en aquellos que fueron catalogados como T2, T3 y T4; el primer punto que nos llama la atención, y que difiere claramente con el resto de la literatura, es que en nuestra serie, el número de pacientes catalogado como T2, que como sabemos pertenece a los estadios iniciales del cáncer, representaba el 53,40% de nuestros pacientes, cifra ostensiblemente mayor que la objetivada en pacientes con estadios avanzados, es decir T3 y T4 que representaba el 14.1% y el 32,5% de nuestra serie respectivamente. En definitiva, en nuestra serie el 53,40% correspondían a estadios iniciales, y ello a pesar de que habíamos excluidos a los T1, frente a un 46,6% de pacientes con cáncer avanzado, que contrasta claramente con los resultados obtenidos por Thiele et al<sup>214</sup> que ponían de manifiesto que solo 1/3 de los pacientes diagnosticados en Estados Unidos de carcinoma oral de células escamosas se encontraban en estadios iniciales I y II. Arduino et al<sup>71</sup> en su estudio, también presentaban un mayor número de pacientes en estadios iniciales.

Estos resultados se podrían justificar, porque en nuestro servicio se realiza un seguimiento exhaustivo a lo largo de los años de patologías consideradas

como de riesgo, tales como leucoplasias, eritroplasias, leucoplasias verrugosas proliferativas e incluso líquenes planos, y esto nos permite un diagnóstico precoz de la transformación maligna de las mismas.

La edad media de nuestro grupo era de 64 años que coincide con toda la literatura consultada, que ponen de manifiesto que el grupo de edad con mayor prevalencia de cáncer oral se correspondería con los 50-70 años. Prácticamente no existían diferencias, con respecto a la edad media, en los tres grupos registrados según el parámetro T. El paciente más joven de nuestro grupo tenía 33 años y el de edad más avanzada 92 años. Por lo que el carcinoma oral de células escamosas no es una patología exclusiva de pacientes de edad avanzada, sino que puede aparecer en pacientes por debajo de los 50 años, de hecho, en nuestra serie pudimos apreciar que un 17,80% de nuestros pacientes tenían una edad inferior a los 50 años, cifras similares a las que encuentran Farshadpour et al<sup>219</sup> que pusieron de manifiesto en su estudio que un 13% es menor de 40 años. La mayoría de nuestros pacientes presentaban una edad superior a los 65 años, esta franja etaria correspondía con el 46,59% de nuestros pacientes.

En lo que se refiere al sexo, el 63,9% de nuestros pacientes eran varones, por un 36,1% que lo fueron mujeres, lo que corresponde a una proporción hombre/mujer de 1,76, por lo tanto podemos decir que se trata de una enfermedad más prevalente en el varón, pero toda la literatura coincide, que la incidencia de esta patología en la mujer está aumentando hasta el punto de que esas diferencias por sexo se están acercando. Jainkittivong et al<sup>227</sup> encuentran una ratio hombre/ mujer de 1:1 en su estudio, mientras que Andisheh – tadbir et al<sup>228</sup> presentaban en su estudio una proporción hombre/mujer similar a la obtenida por nosotros en este estudio, concretamente de 1.4. Farshadpour et al<sup>229</sup> en otro artículo de 2007, pusieron de manifiesto que había encontrado una proporción 3:1 a favor de la mujer, cuando nos centrábamos en aquellos carcinomas de la cavidad oral que aparecían en pacientes sin hábitos tóxicos, es decir que no fumaban ni bebían. Harris et al<sup>230</sup> también encontraron la misma preponderancia femenina en estos pacientes sin factores de riesgos aparentes.

Volviendo a nuestro estudio, si consideramos la distribución por sexo según los grupos con respecto al parámetro T, podemos apreciar que la proporción hombre/mujer es muy similar a la global en los T2 y T4, sin embargo en los T3, la proporción hombre/mujer supera el 2.37 a favor del hombre, como sabemos este grupo corresponde a aquellos pacientes con tumores mayor de 4 cm, y si bien, este grupo presenta una muestra menor, siendo el grupo más reducido, podría orientar, quizás de manera precipitada, a que el sexo varón presenta una mayor desidia a la hora de acudir a las consultas médicas. Siendo un estadio más avanzado los T4, no se objetiva esa diferencia, porque aquí pueden ser catalogados como T4 tumores pequeños que ya infiltran hueso y por lo tanto nos pueden dar otra sintomatología que obliga a acudir al especialista.

El factor etiológico que con más frecuencia se ha correlacionado con el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral es sin duda el hábito tabáquico en todas su formas, en este sentido, este estudio retrospectivo que realizamos sobre 191 pacientes, muestra que un 44,5% de nuestros casos fumaban y un 35,6% no habían probado el tabaco a lo largo de su vida. La tasa de exfumadores que presentábamos en nuestro estudio era de 19.9%, por lo tanto, podemos decir que un 64,4% de nuestros pacientes, en algún momento de su vida, habían fumado. Esta proporción entre fumadores y no fumadores coincide con diferentes artículos revisados, mostrando cifras similares. Así Nemes et al<sup>231</sup> presentaban porcentajes elevados de fumadores entre los pacientes con cáncer, cercanos a los 65,5% y Poveda-Roda et al<sup>8</sup> encontraron que un 45,5% de los 100 pacientes estudiados eran fumadores. Si correlacionamos el hábito tabáquico y el sexo de nuestros pacientes, pudimos comprobar, coincidiendo con Farshadpour et al<sup>229</sup>, que el 77,94% de nuestros pacientes no fumadores que presentaban cáncer, eran del sexo femenino, por un 22,05% de varones no fumadores con cáncer. Del conjunto de nuestros pacientes que habían tenido contacto con el tabaco, el 56,1% fumaban más de un paquete diario, un 32,5% fumaban entre medio y un paquete y solo un 11,4% fumaban menos de medio paquete. Poveda-Roda et al<sup>8</sup> aportaban cifras elevadas de consumo de tabaco, alcanzando un 67,9% los paciente que fumaban más de un paquete de cigarrillos al día. Si comparamos la cantidad de

tabaco consumida con los diferentes grupos respecto al parámetro T, en todos los casos, eran más frecuentes entre pacientes que fuman más de un paquete diario, lo que establece una relación dosis dependiente entre el tabaco y el cáncer oral.

Otro factor etiológico a tener en cuenta es el consumo de alcohol, considerado también como un factor de riesgo, tanto de forma aislada como asociado al consumo de tabaco, donde parece que actúan de forma sinérgica, potenciando el riesgo más de lo que lo harían por separados. En nuestro estudio, pudimos apreciar que un 51,9% habían presentado en algún momento de su vida hábito enólico (46,1% continúan bebiendo y un 5,8% han abandonado ese hábito), por un 48,2% de nuestros pacientes que no han probado el alcohol.

Hirota SK<sup>232</sup> en un estudio sobre 121 pacientes llegaron a la conclusión de que a pesar de que el hábito de consumo de tabaco y/o alcohol era similar para pacientes jóvenes y pacientes mayores, el patrón de consumo y el tiempo de exposición a estos dos factores de riesgos, sugieren que estos factores etiológicos están menos claramente implicados en el desarrollo de cáncer en pacientes jóvenes.

En relación con los factores que pueden participar en la etiopatogenia del cáncer, hemos incluidos las lesiones potencialmente malignas. Teniendo en cuenta por un lado, que en aquellos servicios donde se realiza un seguimiento exhaustivo de este tipo de lesiones, situación que se lleva a cabo en nuestro medio, nos permite detectar de forma precoz aquellos signos que sugieren transformación maligna, facilitando de esta forma, la detección del carcinoma en estadios iniciales, y por otro lado, que en este estudio hemos desechado aquellos cánceres más iniciales, es decir los T1, las cifras que obtuvimos demostraron que un 88% de nuestros pacientes no presentaban antecedente de lesión precancerosa, es decir el carcinoma surgió de novo, por 12,4% de pacientes que si presentaban tal antecedente, distribuidas de la siguiente forma, un 6,8% presentaban antecedentes de leucoplasia, como lesión precancerosa más frecuente, un 2,1% se presentaron como eritroplasia y un 3,1% incluían leucoplasia verrugosa proliferativa, liquen plano, etc..., datos que se aproximarían probablemente, si no hubiésemos descartados los T1, a los

obtenidos por Haya Fernández C et al<sup>28</sup> en su estudio sobre 138 pacientes, en los que encontraron que el 19,56% de sus pacientes presentaron leucoplasias asociados al cáncer.

Con respecto a las características clínicas de estas lesiones, el aspecto macroscópico de la lesión puede ser variable, si bien en estadios avanzados tienen unas características que le hacen inconfundible y fácilmente diagnosticable, presentándose como una úlcera o tumoración ulcerada, de bordes evertidos e indurados a la palpación y con un área central necrótica. El problema se plantea en los estadios iniciales, donde pueden adoptar formas clínicas que pueden inducir a errores diagnósticos.

En nuestra serie, la forma clínica de presentación más prevalente, en el momento del diagnóstico, fue la úlcera, con las características clínicas antes descritas. Está era la forma clínica predominante en el 72,8% de nuestros pacientes, seguido por la tumoración que representaba el 12,6% y la lesión mixta (tumoración ulcerada) con un 8,9%, que coincide plenamente con la diversa literatura<sup>227,233</sup> revisada.

Otros tipos de manifestaciones clínicas del cáncer que podemos encontrarnos en el momento del diagnóstico, son en formas de leucoplasias y en formas de eritropasias, que en nuestro estudio venían representado un 2,6% y 3,1% respectivamente. Estos hallazgos fueron mayoritarios en aquellos tumores catalogados como T2, como podemos ver son porcentajes bajos, ya que estas formas clínicas son propia de las fases iniciales; si bien el porcentaje de aparición de estas lesiones es menor que el de las otras formas clínicas, en el valor que representamos debemos considerar que hemos excluidos los T1 del estudio.

Con respecto a la localización de estos tumores en el momento del diagnóstico, teniendo en cuenta que en nuestro estudio englobamos borde lateral y dorso de lengua por un lado y cara ventral de la misma con el suelo de boca por otro lado, ya que por proximidad, es frecuente la extensión de un lugar a otro; los resultados no pusieron de manifiesto que la mayoría de estas lesiones asientan en la lengua, concretamente en borde lateral y dorso de lengua, representando un 33,5% de nuestros pacientes, seguido por suelo de boca con un 22% y

encia con un 20,4%, y en un porcentaje algo menor el resto de localizaciones. Estos datos obtenidos eran similares a los presentados por Arduino<sup>71</sup> que en su estudio sobre 334 pacientes, encontró un 33,3% de afectación del borde lateral de la lengua y un 17,3% del suelo de boca. Bagan et al<sup>54</sup> manifestaron que las localizaciones más frecuentes son la lengua y el suelo de boca en países occidentales, situación que ocurre sobre el 50% de los casos. Hirata<sup>65</sup> en su estudio sobre 478 pacientes, excluyendo labio, ya que algunos autores lo consideran como una localización anatómica que no pertenece a la boca, encontró 40% de carcinomas en lengua (27% en los dos tercios anteriores y 13% en el tercio posterior) y un 33% en suelo de boca, sin embargo, Al Rawi NH et al<sup>233</sup> encontraron en su estudio sobre 1425 pacientes en Iraq, que el labio inferior era un área importante de asiento de carcinomas por encima de la lengua. Oliver et al<sup>234</sup> en una revisión de 92 casos hallaron los bordes laterales y la cara ventral de la lengua como áreas más prevalentes, seguidas del suelo de boca. En lo que se refiere a los tumores labiales, en nuestro estudio solo encontramos 1.6% de pacientes con afectación labial, pero hay que considerar que es una patología tratada en otros servicios de nuestro hospital, y por lo tanto, no todos los casos son diagnosticados y/o tratados por nosotros.

Otro detalle a reseñar en cuanto a la localización, son aquellos casos de carcinoma oral de células escamosas que surgen de una patología previa, como la leucoplasia verrugosa proliferativa, en estos casos concretos, la ubicación donde podemos apreciar con mayor incidencia estos tumores es la encía, reflejado en importantes artículos como los de Bagan et al<sup>37</sup> y Gandolfo et al<sup>235</sup>.

Con respecto al tiempo de evolución, desde la aparición de la lesión hasta que el paciente es diagnosticado, que nosotros agrupamos en 4 intervalos, menor de tres meses, 3-6 meses, 6 meses a 1 año y más de un año, los resultados que obtuvimos fueron: El 35,6% fueron diagnosticados en los tres primeros meses, un 46,1% de los paciente ya presentaba la lesión entre 3-6 meses, un 14,1% de los paciente tenían la lesión entre 6 meses y un año y por último, un 4,2% de los pacientes llevaban más de un año con la lesión. Podemos apreciar que el 81,7% de los pacientes son diagnosticados antes de transcurridos los 6 meses, que ya es un tiempo considerable, situación que se agrava porque, rara

vez coincide realmente el tiempo de evolución real con lo que nos dice el paciente, ya que el paciente toma conciencia de la lesión en el momento que le ocasiona sintomatología. Hoy en día, todas las medidas de prevención van dirigidas a disminuir esos plazos.

En el estudio, tomando como referencia los dos grupos extremos (T2 y T4), podemos apreciar que si un paciente llevaba menos de 3 meses con la lesión, tenía un 54,4% de probabilidad de que se tratara de un T2 y un 33,8% de que se tratara de un T4, entre 3-6 meses la probabilidad de que se tratara de un T2 es de un 58%, por un 28,4% de que fuese un T4, y si consideramos más de un año de evolución, los porcentajes se invierten, y la probabilidad de que se tratara de un T4, duplicaba la probabilidad de que fuese un T2 (50% y 25% respectivamente). Todo esto lo que pone de manifiesto, es que lógicamente, cuanto mayor tiempo de evolución tenga la lesión, mayor será el riesgo de que se encuentre en un estadio más avanzado.

En lo que se refiere a la sintomatología clínica, en nuestra serie pudimos objetivar que el dolor era el síntoma más prevalente entre nuestros pacientes, un 53,9% de los pacientes referían dolor de diferente consideración, y que en muchos casos fue el primer síntoma y en otros casos lo que obligo al paciente a consultar con un médico. Un 28,3% de los pacientes referían molestias de carácter inespecífico y sólo un 17,8% de nuestros pacientes eran asintomáticos. Cuffari et al<sup>55</sup> en un estudio sobre 1412 pacientes, sugerían que la molestia oral era el síntoma más común y que el dolor podría ser el síntoma inicial en el 19,2%. En este mismo estudio describió diferentes manifestaciones de dolor y correlacionó el dolor con el estadiaje TNM en lengua y suelo de boca.

El siguiente punto a comentar es el tamaño de la lesión, este puede ser variable, desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros en los casos más avanzados. Las lesiones asintomáticas, en el 69% son menores de 2 centímetros y en el 23%, menores de 1 centímetro. De los 191 pacientes que presentamos en nuestro estudio, un 3,1% eran tumores de menos de dos centímetros, un 72,8% tenían un tamaño entre 2 y 4 centímetros y un 24,1% ya habían alcanzado un tamaño mayor de los 4 centímetros.

Como podemos apreciar, a pesar de que hemos excluidos los T1 del estudio, que son los que según la clasificación TNM, tienen un tamaño menor de 2 centímetros, nos encontramos con un pequeño porcentaje de pacientes con un tamaño tumoral por debajo de los 2 centímetros, y todos ellos, estaban catalogados como T4, que si bien el tamaño no superaba esos dos centímetros, ya presentaban afectación del hueso.

En nuestro estudio estadístico pudimos apreciar que el tamaño tumoral influía directamente en la supervivencia del paciente. Brandizzi et al<sup>66</sup> en su estudio sobre 274 pacientes encontraban un 29% de pacientes con un tamaño tumoral por debajo de los 2 centímetros, un 46% tenían un tamaño entre los 2 y los 4 centímetros y solo un 18% eran mayores de 4 centímetros, por lo tanto en su serie también existía un claro predominio de estadios iniciales. Martínez Conde et al<sup>236</sup> en un estudio retrospectivo sobre 40 pacientes con estadios I y II, encontraron que el diámetro medio de la lesión era de 2.6 centímetros. Vallecillo Campillo et al<sup>67</sup> establecen una correlación entre el tamaño tumoral y el pronóstico, señalando que aquellos tumores que superan los 4 centímetros tienen 1.89 más riesgo de muerte que aquellos que son de menor tamaño.

Una tendencia de estos tumores, dado el carácter agresivo de los mismos, es a invadir el hueso, provocando lisis del mismo, situación que se da sobre todo en pacientes con lesiones en proximidad a la mandíbula o el maxilar.

De nuestros 191 pacientes, solo un 32,5% presentaban invasión ósea, mientras que el 67,5% no la tenían. La simple presentación de lisis ósea, es sinónimo de T4 tumoral, por eso el 100% de nuestros pacientes con afectación ósea, eran catalogados como tal. Pero no todos nuestros T4 eran por afectación ósea, sino que existía un 1,6 % de nuestros pacientes, que eran por extensión e invasión de estructuras no óseas. En nuestro estudio, la supervivencia media se reduce en un 50% aproximadamente cuando existe afectación ósea

La presencia de parestesias o pérdida de sensibilidad, en nuestro grupo también es indicativo de T4 tumoral, siendo más frecuente la que compromete al nervio dentario inferior, previa invasión del hueso mandibular. Un 4,2% de nuestra población total, presentaban una sensación de adormecimiento del territorio inervado por el nervio dentario inferior o por nervio mentoniano.

Sanchis et al<sup>61</sup> concluyen que el síndrome del mentón adormecido es un importante síntoma pronóstico, disminuyendo la supervivencia de estos pacientes.

Otra característica propia de estos tumores es la importante tendencia a la diseminación linfática, propiciando la aparición de adenopatías cervicales metastásicas, que juega un papel importante en el pronóstico de estos pacientes. De los 191 pacientes que consideramos en nuestro estudio, 60 pacientes, lo que supone el 31,4% de los mismos, ya presentaban, adenopatías cervicales en el momento del diagnóstico, lo que está en concordancia con la literatura revisada, que establece que el porcentaje general de afectación ganglionar oscila entre un 30-50% de casos<sup>71</sup> y otros autores encuentran hasta cifras más elevadas, como Brandizzi et al<sup>66</sup> que encuentra el 60%. En nuestra serie hemos podido determinar que la presencia de adenopatías reduce drásticamente la supervivencia.

Existen múltiples factores clínico-patológicos que se han asociado con el desarrollo de estas metástasis cervicales, como la localización del tumor (mayor incidencia en lengua, suelo de boca y mucosa yugal.), tamaño tumoral, profundidad tumoral, invasión microvascular, grado de diferenciación histológico<sup>237</sup>, y que son factores que deben de ser considerados a la hora de planificar el tratamiento, sobre todo en estadios iniciales, ya que se estima que la posibilidad de metástasis cervicales ocultas, están en torno al 20% de los casos<sup>222</sup> y otros autores lo han detectado en el 13,9% de los casos<sup>214</sup>. A medida que se incrementa el tamaño tumoral y su extensión, mayor era la incidencia de aparición de adenopatías metastásicas.

En nuestro estudio la localización que con más frecuencia se asoció a la presencia de adenopatías fue el suelo de boca, encía y la lengua, que coincide con el estudio de Weng-lian et al<sup>206</sup> sobre 378 pacientes quienes encontraron que las metástasis cervicales ocurrían con mayor frecuencia en el suelo de boca (más del 60% de los casos), seguidas por la encía con un 45,7%, la mucosa yugal con 34% y la lengua con un 20,4%. Este mismo autor establece que las metástasis a distancia son raras con un 5,3%.

El tamaño de la adenopatía entre nuestros pacientes, oscilaban entre 1-3 centímetros en el 86,7% de los casos, un 13,3% presentaban un tamaño entre 3 y 6 centímetros, y no presentamos ningún paciente con un tamaño de la adenopatía superior a los 6 centímetros. No hemos encontrado, de manera significativa, que el tamaño de la adenopatía influya en el pronóstico.

Cuando hablamos de histología en nuestro estudio, nos referimos al grado de diferenciación tumoral, ya que todos los pacientes incluidos en el estudio, eran carcinomas orales de células escamosas.

Los tumores los clasificábamos en bien diferenciados, cuando las células tumorales presentaban una gran semejanza a las células epiteliales de las que deriva, con abundante formación de queratina en forma de perlas córneas o como queratinización individual y una presencia escasas de mitosis y atipias; en moderadamente diferenciados, donde podemos apreciar una menor similitud con las células epiteliales de las que deriva y un incremento del número de atipias y mitosis, y por último, en pobremente diferenciados, donde ya no existe similitud con las células epiteliales, hasta el punto, que es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos para establecer el origen epitelial. En este grado de diferenciación, existe gran pleomorfismo celular y elevado número de mitosis.

El grado de diferenciación tumoral se basaba en el porcentaje de queratinización de las células<sup>211</sup>, de esta forma, el bien diferenciado presentaba más del 75% de queratinización, el moderadamente diferenciado entre un 25-75% y el pobremente diferenciado, menos del 25% de queratinización.

Kang CJ et al<sup>238</sup> establecen que los carcinomas bien diferenciados tienen mejor pronóstico con una supervivencia global a los 5 años de un 74%, seguido del moderadamente diferenciado con una supervivencia a los 5 años de 62%, en los tumores pobremente diferenciados, esta supervivencia cae al 42%. Este mismo autor puso de manifiesto, que los carcinomas pobremente diferenciados presentaban un número de adenopatías metastásicas confirmadas por histología, mayor o igual a 4 y una profundidad tumoral mayor o igual a 11 mm, lo cual supone unos factores pronósticos negativos.

En nuestro estudio, el 57,6% de nuestros pacientes, presentaban un carcinoma oral de células escamosas bien diferenciados, un 37,2% de carcinomas moderadamente diferenciados y solo un 5,2% de carcinomas pobremente indiferenciados. Sin embargo otros autores como Seoane Romero et al<sup>70</sup> en un estudio sobre 88 pacientes, hallaron un 58% de pacientes con un carcinoma moderadamente diferenciado, un 33% de carcinomas bien diferenciados y un 9% de carcinomas pobremente diferenciados. Arduino et al<sup>71</sup> también encontraron una proporción mayor de pacientes con carcinomas moderadamente diferenciados y evidenciaron la existencia de una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación tumoral y la supervivencia a los 5 y 10 años. Weng lian et al<sup>206</sup> en su estudio sobre 378 pacientes también encontraron una proporción similar a la de nuestro estudio, con la presencia de carcinomas bien diferenciados en un 56,6%, seguido del moderadamente diferenciados (38,4%) y el pobremente diferenciados con un 5%.

De los 191 pacientes incluidos en el estudio, que fueron diagnosticados y tratados en nuestro servicio, 137 pacientes, lo que equivale al 71.72% del total, fueron sometidos a una intervención quirúrgica. La cirugía como primera elección terapéutica, se practicó en el 55% del total de los pacientes y en el 75,91% de los pacientes intervenidos, mientras que la cirugía de rescate tras tratamiento oncológico, se llevó a cabo en el 17,27% del total y en el 24,08% de los pacientes intervenidos. Del total de pacientes, solo un 28,3% de los mismos, no fueron sometidos a intervención quirúrgica.

En el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas disponemos de tres claras armas terapéuticas, la cirugía, la radioterapia y en menor medida, la quimioterapia, por lo tanto, hoy en día el tratamiento de estos pacientes se debe establecer de manera individual, por un consenso multidisciplinar, donde se deben tener en cuenta diferentes factores, tanto del huésped como del propio tumor.

Entre los factores del propio tumor debemos tener en cuenta, entre otros, la localización, que va a determinar la accesibilidad para un abordaje quirúrgico, la tendencia a metastatizar a ganglios linfáticos regionales y el grado de

secuela funcional que puede suponer para el paciente el abordaje quirúrgico del mismo. Lógicamente debemos tener en cuenta el tamaño y grado de infiltración del tumor, ya que si este es de gran tamaño puede requerir una cirugía muy mutilante con la pérdida de funcionalidad, y podría ser interesante un tratamiento inicial citorreductor, con quimioterapia y/o radioterapia, preconizando la preservación de órganos.

El mayor porcentaje de tratamientos quirúrgicos de primera opción, es debido a que el tamaño del tumor, permite una cirugía ablativa sin excesivas secuelas, sin embargo, y a pesar de que por su tamaño son abordables quirúrgicamente, se puede optar por un tratamiento oncológico en aquellos casos en los que el tumor, si bien no es de gran tamaño, son posteriores y menos accesibles, lo que supone una mayor pérdida de funcionalidad, y en estos casos sobre todo la radioterapia tiene unos buenos resultados.

La cirugía de rescate se debe fundamentalmente, no al tumor primario que suele presentar remisión completa tras el tratamiento oncológico, sino a la presencia de nódulos metastásicos cervicales, donde las dosis de radiación deben ser menores, y por lo tanto no suficiente para la remisión completa de los mismos, optando por una cirugía cervical de rescate.

Con respecto al tratamiento quirúrgico en general, podemos concluir, que de nuestro grupo de pacientes, aquellos catalogados como T2 eran mayoritariamente tratados con cirugía de primera elección, y que aquellos catalogados como T4 eran más subsidiarios de tratamiento previo con radioterapia y/o quimioterapia y posterior cirugía de rescate.

Si en nuestro estudio, desglosamos dentro del tratamiento quirúrgico, la técnica quirúrgica que se llevó a cabo, pudimos comprobar que el 100% de nuestros pacientes, a los que se le realizó a una cirugía como primera alternativa terapéutica, se les llevó a cabo una resección local con márgenes de seguridad.

De los pacientes que inicialmente fueron tratados con radioterapia y/o quimioterapia, y posteriormente se le realizó una cirugía de rescate, solo un 30,3% de ellos no precisó de cirugía de resección intraoral, es decir se había

alcanzado la remisión completa de la lesión primaria con el tratamiento oncológico. El 69,69% de estos pacientes, solo alcanzaron una respuesta parcial al tratamiento oncológico, y por lo tanto precisaron de una cirugía ablativa intraoral de rescate.

En aquellos casos donde el carcinoma oral de células escamosas se encontraba en proximidad del hueso maxilar o mandibular, o infiltrando directamente el mismo, se procedía a la remoción del hueso, en conjunto con la lesión, para respetar el margen de seguridad.

La ostectomía puede ser marginal cuando eliminamos el hueso adyacente a la lesión, pero no en todo su espesor, sino parcialmente, y segmentaria, que es la eliminación de todo el espesor del hueso. Por lo tanto, es una técnica que no solo usamos cuando hay una evidencia clara de afectación ósea, sino también, de forma profiláctica cuando la lesión se encuentra próxima al hueso, y este está implicado en el margen de seguridad. En nuestra serie, sólo a un 30,4% se les realizó ostectomía durante el tratamiento quirúrgico.

En el tratamiento quirúrgico del carcinoma oral de células escamosas es frecuente la necesidad de realizar una eliminación de los ganglios linfáticos cervicales a través de una disección cervical, pudiéndose apreciar diferentes tipos de disecciones cervicales, según los niveles cervicales extirpados.

Las más usadas son: la disección radical que implica la remoción del conjunto ganglionar de los niveles cervicales del I al V, junto con el músculo esterno cleido mastoideo, la vena yugular interna y el nervio espinal accesorio, la disección cervical supraomohioidea que abarca los niveles cervicales I, II y III y la suprahioidea que se limita a los niveles I y II.

Como ya se ha comentado anteriormente, la implicación de los ganglios linfáticos en el cáncer de cabeza y cuello depende de una serie de factores que incluyen localización del tumor, tamaño, profundidad y otros factores histológicos del tumor<sup>239</sup>. Algunos autores, como Yao M et al<sup>240</sup> preconizan que la disección cervical electiva está ampliamente aceptada en aquellos pacientes que tengan un riesgo de metástasis ocultas, entre el 15-20%, basado en los factores anteriores. Kligerman et al<sup>241</sup> encontraron una mejora y significativa

tasa de supervivencia, después de una cirugía cervical electiva en pacientes con carcinoma orales de células escamosas de lengua en estadios I, con ausencia de adenopatías cervicales clínicas.

Entre los factores que influyen en el desarrollo de adenopatías cervicales metastásicas se ha incluido la localización, ya que efectivamente, existe localizaciones en la cavidad oral, como la lengua, el suelo de boca, etc..., donde la tendencia a dar adenopatías metastásicas es mayor que en otras localizaciones como paladar y encía maxilar. En estas últimas localizaciones, desde hace tiempo, la tendencia era, que si no había hallazgos clínicos ni radiológicos de adenopatías, se adoptaba una actitud expectante con revisiones periódicas, sin embargo, estudios recientes, están recomendando el uso de disección cervical electiva en tumores de localización palatina y del reborde alveolar maxilar, incluso con N0<sup>242</sup>.

Por lo tanto, aún hoy existen controversias en cuanto al tratamiento del cuello en pacientes con carcinoma oral de células escamosas y cuello negativo para metástasis, ya que autores como Thiele OC et al<sup>214</sup> en un estudio sobre 122 pacientes, en estadios iniciales (I y II) y tratados con disección cervical, encontraron unos porcentajes de metástasis ocultas en un 13,9%, que estaban en concordancia con otros estudios como el de Capote et al<sup>243</sup> donde la incidencia de metástasis ocultas estaban entre un 6-46%.

Dado que la presencia de metástasis ocultas es un problema real, que supone una disminución de las tasas de supervivencia global y las tasas de supervivencia libres de enfermedad, de una supervivencia del 80% a los 5 años, la presencia de adenopatías supone una caída hasta el 62% a pesar de un tratamiento con disección y tratamiento oncológico. Por esta razón, varios autores propugnan una disección cervical electiva incluso en aquellos casos, donde el cuello es negativo<sup>243,244</sup>. Sin embargo, existen otros autores como D´Cruz et al<sup>245</sup> que encuentran tasas de supervivencias similares cuando adoptan una actitud expectante sobre el cuello de un paciente con cáncer inicial y N0, con revisiones sucesivas, realizando la disección cuando aparece la adenopatía cervical. Thiele OC et al<sup>214</sup> señalan que el riesgo de metástasis ocultas es mayor en los T2 que en los T1, y consideran que la actitud

expectante, con revisiones sucesivas, debe realizarse exclusivamente para tumores T1.

En este sentido, debido al riesgo intrínseco de metástasis ocultas que supone una rápida progresión de la enfermedad, podría ser beneficioso para el tratamiento del paciente, si ese riesgo de metástasis oculta pudiera ser valorado previo al tratamiento, situación que no se consigue con el uso de PET junto con RNM y/o TC que no incrementa la sensibilidad de detección de estas metástasis ocultas<sup>246</sup>.

Parámetros histológicos como la profundidad del tumor primario y el grado de invasión se han sugerido para predecir el riesgo de estas metástasis sin obtener los resultados esperados<sup>154</sup>.

También en un intento de evitar disecciones cervicales innecesarias se investiga el estadiaje preoperatorio mediante una cirugía mínimamente invasiva denominada, biopsia del ganglio centinela, consistente en la inyección perilesional de un trazador marcado radioactivamente y una linfografía posterior, que permite identificar, supuestamente, el que sería el primer ganglio donde confluye la linfa drenada desde la zona tumoral, de tal forma que si la biopsia de este ganglio es negativa, descarta la diseminación linfática, y por lo tanto no sería necesaria la realización de disección cervical.

Esta técnica también ha sido muy estudiada, con autores que postulan que tiene una alta sensibilidad y especificidad y podrían relegar la disección cervical electiva<sup>190,247</sup>, sin embargo existen otros autores como Keski-Santti et al<sup>248</sup> que no encuentran tanta sensibilidad en esta prueba y sugieren que esta prueba sea usada exclusivamente en pacientes T1, donde el riesgo de metástasis ocultas es menor.

Con respecto a nuestro estudio, la disección cervical no se llevó a cabo en el 33% del total de nuestra serie (191 pacientes), y de los pacientes intervenidos (137), no se le realizó disección cervical en 9 (6,56%). La cirugía electiva del cuello más prevalente en nuestro estudio fue la disección cervical supraomohioidea, que se llevó a cabo en el 62,3% de los casos, con respecto al total de la serie y esta era la técnica elegida en 92,4% de los pacientes a los

que se le realizó una disección cervical. Todas las disecciones radicales de nuestra serie se llevaron a cabo en el contexto de una cirugía de rescate. La disección cervical supraomohioidea debido a su alta eficiencia y baja morbilidad ha ganado gran popularidad, no solo como procedimiento diagnóstico de estadiaje, sino como enfoque terapéutico definitivo en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas<sup>244</sup>.

Pudimos comprobar que entre los pacientes a los que se le llevó a cabo una disección cervical, en un 28,68% de los mismos, no había una correlación entre el estadiaje clínico radiológico y el estadiaje definitivo tras el análisis histológico, es decir, que paciente inicialmente catalogado como N0 en la exploración clínica y radiológica, tras el análisis histológico de la disección cervical, encontramos adenopatías metastásicas (N+), considerándose como metástasis ocultas, valores que están dentro de lo descrito por la literatura, ya que Capote et al<sup>243</sup> establece que la incidencia de metástasis ocultas están en torno 6-46%.

Otra alternativa terapéutica a considerar en el carcinoma oral de células escamosas es la Radioterapia, ya sea previa o post tratamiento quirúrgico. De los 191 pacientes que componen este estudio, 138 pacientes fueron sometidos, en algún momento de su evolución, a esta modalidad terapéutica, lo que equivale al 72,3% de los pacientes, de los cuales, el 44% eran previo al tratamiento quirúrgico y un 28,3% después de la cirugía.

Las indicaciones de la radioterapia son en aquellos casos en el que el tratamiento quirúrgico no puede garantizar la resección de toda la lesión, en aquellos casos donde las lesiones son de gran tamaño y la cirugía que conlleva es muy mutilante, por lo tanto se utiliza previo a la cirugía con fines citorreductores. Es una indicación clara en aquellos pacientes que se nieguen al tratamiento quirúrgico, e igualmente puede ser utilizada como tratamiento paliativo. La indicación de radioterapia postoperatoria tiene validez en aquellos casos, donde tras la cirugía, aparecen bordes afectos o ganglios cervicales positivos. Como era de esperar en nuestro estudio pudimos apreciar, que el uso de la radioterapia, ya sea adyuvante o postcirugía, era más propio de

tumores con mayor tamaño en el momento diagnóstico, es decir, en estadios más avanzados.

La quimioterapia es otra modalidad terapéutica, que por sí sola, tiene poco valor en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas, si acaso con fines paliativos. La quimioterapia generalmente se utiliza como inducción, coadyuvante a la radioterapia y postoperatoria.

En nuestro estudio, el 42,4% de nuestros pacientes recibieron quimioterapia junto con radioterapia previa a la cirugía y un 10,5% de nuestros pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria.

Con respecto a la supervivencia de nuestros pacientes, teniendo en cuenta que hemos excluidos los pacientes con tumores T1 iniciales, al año fue del 70% de nuestros pacientes, a los tres años del 52,87% y a los 5 años era de 32,5%. Estos valores son equiparables con los de Brandizzi et al<sup>66</sup>, aunque dichos autores en su estudio sobre 274 casos, incluyeron los estadios más iniciales, que nosotros los hemos descartado y no incluidos. Ellos encuentran una supervivencia de 80% al año, un 46% a los tres años y un 39% a los 5 años.

En nuestro estudio, al cierre del período de observación, 101 pacientes permanecieron vivos (52,9%), habiéndose registrado, por tanto, 90 fallecimientos (47,1%). La supervivencia media se cifra en 120,4 meses y el valor poblacional se encuentra entre los 95,4 y los 145,3 meses con una confianza del 95%. Además, el 50% de los pacientes se hallaron vivos a los 79 meses del diagnóstico.

Si consideramos la supervivencia en relación con el parámetro T, es evidente hallar un acortamiento de la supervivencia entre las lesiones de mayor tamaño. Entre las lesiones de tamaño moderado (2-4 cms), la supervivencia media fue de 133,1 meses frente a sólo 57,3 entre las más grandes. Estos resultados son muy similares a los de Arduino et al<sup>71</sup>, quienes presentaron una tasa de mortalidad de los T2 a los diez años de un 36,6%, un 65,3% para los T3 y un 73,5% para los T4.

Con respecto a las recurrencias, la literatura médica<sup>210,249</sup> informa que el riesgo de recidivas está entre el 16-42% de los casos. Otros autores<sup>212,250</sup> han

encontrado incluso cifras mayores, con un rango de un 25-45%. Nosotros, en nuestro estudio, evidenciamos que un 45,4% de los pacientes siguieron en estado de curación, mientras que las recurrencias aparecieron en el 54,6% de los casos, datos ligeramente superiores a los presentados en la literatura, aunque hay que considerar que en todos los artículos revisados se incluyen los paciente en estadios iniciales T1, que como ya hemos comentado con anterioridad, nosotros los excluimos desde un inicio.

En nuestro estudio, el período medio sin recidiva se estima en 116,5 meses y el valor poblacional se encuentra entre los 96,5 y los 136,6 meses con una confianza del 95%. Además, el 50% de los pacientes se hallaron libres de enfermedad a los 45 meses del diagnóstico.

La recurrencia supone un empobrecimiento del pronóstico de supervivencia del paciente, así Arduino et al<sup>71</sup> establecieron que la aparición de recurrencias, suponía un incremento de la tasa de mortalidad de un 14% a un 42,3% a los 5 años, y de un 26,1% a un 66,7% a los 10 años. Liu SY et al<sup>251</sup> en un estudio en Taiwan señalaron que la escisión quirúrgica y el tratamiento adyuvante eran importantes para una mayor supervivencia. Otro estudio en el año 2010<sup>252</sup> dice que el estadio clínico, la presencia o no de adenopatías, la cirugía y el grado de diferenciación histológica influencia la tasa de supervivencia, pero no está relacionado con las tasas de recurrencias. Wei Wang et al<sup>212</sup> en su estudio concluyen que los factores de riesgos de la recurrencia fueron continuar con el hábito tabáquico y el diagnóstico tardío del cáncer.

## CONCLUSIONES

1. La edad del paciente, el tamaño de la lesión, la afectación ósea, la presencia de adenopatías y el estadio T son aspectos que determinan curvas de supervivencia esencialmente distintas. Una edad más elevada se asoció a tiempos de supervivencia más cortos. Idéntica conclusión puede establecerse respecto a tamaños superiores a 4 cms, existencia de afectación ósea, de Nc y estadios T3 o T4.

2. Un estadio T3 incrementa significativamente la tasa instantánea de mortalidad respecto a un T2. La presencia de afectación ósea empeora también el pronóstico de los pacientes, siendo su impacto cuantitativamente mayor en sujetos de mayor edad. La misma conclusión puede extenderse a la influencia de la presencia de adenopatías.

3. Respecto al tiempo hasta la 1ª recidiva, se han identificado como aspectos importantes para su estimación, el tamaño de la lesión, la afectación ósea, las adenopatías y el T. En este caso, la edad del paciente no parece tan relevante como lo fue en el análisis del tiempo de supervivencia.

4. En el modelo de Cox, el tamaño, el Nc y el T se identifican como las variables que por sí solas explican suficientemente bien el tiempo libre de enfermedad. El modo en que están afectando al mismo no puede cuantificarse globalmente, sino que las interacciones entre ellos multiplican o atenúan el riesgo, según casos.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- González-Ramírez I, García-Cuellar C, Sánchez-Pérez Y, Granados-García M. DNA methylation in oral squamous cell carcinoma: molecular mechanisms and clinical implications. *Oral Dis.* 2011 Nov; 17(8): 771-8.
- 2.- Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity?. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;65(2):229-36.
- 3.- Scully C, Moles DR. Oral cancer. In: Heggenhougen K, Quah S. editors. *Internacional Encyclopedia of Public Health*, vol 4. San Diego: Academic Press; 2008: 668-77.
- 4.- Scully C, Bedi R. Ethnicity and oral cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1(1):37-42.
- 5.- Petti S. lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45 (4-5): 340-50.
- 6.- Gao S, Chen K, Zhao Y. Transcriptional and posttranscriptional inhibition of lysyl oxidase expression by cigarette smoke condensate in cultured rat fetal lung fibroblast. *Toxicol Sci* 2005; 87: 197-203
- 7.- Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited stage small cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1544-9.
- 8.- Poveda Roda R, Bagan JV, Jimenez Soriano Y, Margaix Muñoz M, Sarrión Perez MG. Changes in smoking habits among patients with a history of oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e 721-6
- 9.- Eman Allam, Weiping Zhang, Nouf Al- Shibani, Jun Sun, Nawaf Labban, Fengyu Song, Jack Windsor L. Effects of cigarette smoke condensate on oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2011 Oct; 56(10):1154-61.

- 10.- Bagán JV, Scully C. Recent advances in Oral Oncology 2008; squamous cell carcinoma aetiopathogenesis and experimental studies. *Oral Oncol* 2009; 45(7): e45-8
11. Asakage T, Yokoyama A, Haneda T, Yamazaki M, Muto M, Yokoyama T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Kumagai Y, Yokoyama M, Omori T, Watanabe H. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2007 Apr; 28(4):865-74.
- 12.- Hiraki A, Matsuo K, Wakai K, Suzuki T, Hasegawa Y, Tajima K. Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2007 Jul; 98(7):1087-91. 8.
- 13.- Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, Meurman JH, Salaspuro M . Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol*. 2007 Feb; 43(2):181-6.
- 14.- Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol*. 2011 Jan 6; 3: 2.
- 15.- Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson PA, Sand L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res*. 2012 Feb; 32(2): 571-80.
- 16.- Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavaldá C, Margaix M, Scully C, Alberola TM, Torres Puente M, Pérez Alonso M. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb 1; 13(2): E110-3.

- 17.- Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL, Mallery SR, Schuller DE, Stoner GD. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997 Apr; 83(4):471-7.
- 18.- Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med.* 1995 May; 24(5):193-7.
- 19.- Huang B, Chen H, Fan M. A postulated role for human papillomavirus (HPV) in the transformation and proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Med Hypotheses.* 2008; 70(5):1041-3.
- 20.- Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Dec; 90(6):723-30
- 21.- Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, Gandolfo S, Pentenero M, Carrozzo M, Serpico R, D'Angelo M. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* 2004 Sep; 40(8):835-40
- 22.- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavaldá C, Poveda R, Scully C, Alberola TM, Torres-Puente M, Pérez-Alonso M. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jan; 65(1):46-9.
- 23.- Rehani S, Rao NN, Rao A, Carnelio S, Ramakrishnaiah SH, Prakash PY. Spectrophotometric analysis of the expression of secreted aspartyl proteinases from *Candida* in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Sci.* 2011 Dec; 53(4):421-5

- 24.- Pindborg JJ, Reichart P, Smith CJ, Van der Wall. World Health Organization: histological typing of cancer and precancer of the oral muosa. Berlin: Springer – Verlag. 1997.
- 25.- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May; 45(4-5):317-23.
- 26.- van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002 Sep; 38(6):521-6.
- 27.- Küffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). Küffer R, Lombardi T. *Oral Oncol.* 2002 Feb; 38(2):125-30.
- 28.- Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004 Nov; 10(6):346-8.
- 29.- Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol.* 2003 Jul; 39(5):470-5.
- 30.- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(1):47-62.
- 31.- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005 Jul; 41(6):551-61.
- 32.-.Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003 May; 32(5):251-6
- 33.-.Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer.* 1975 Sep; 36(3):1021-8.

- 34.- Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003 Aug; 32(7):379-82.
- 35.- Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* 2004 Apr; 40(4):440-3.
- 36.- Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Nov 1; 15(6):e839-45
- 37.- Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011 Aug; 47(8):732-5.
- 38.- Holmstrup P, Thom JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219-25
- 39.- Silverman S Jr. Gorsky M, Lozada- Nur F. A prospective follow up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence remission and malignant association. *Oral surg* 1985; 60: 30-4
- 40.- Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Med Hypotheses.* 2010 Dec; 75(6):492-4.
- 41.- Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008 Apr; 14(3):229-43.

- 42.- Sousa FA, Paradella TC, Brandão AA, Rosa LE. Oral lichen planus versus epithelial dysplasia: difficulties in diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009 Sep-Oct;75(5):716-20.
- 43.-.Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009 Jul 30; 9:260.
- 44.- Pereira Jdos S, Carvalho Mde V, Henriques AC, de Queiroz Camara TH, Miguel MC, Freitas R de A. Epidemiology and correlation of the clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: analysis of 173 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2011 Apr;15(2):98-102.
- 45.- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, Lazarus P, Lence JJ, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Shangina O, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Lissowska J, Zhang ZF, Ferro G, Brennan P, La Vecchia C, Hashibe M. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2009 Jan 15;124(2):394-401.
- 46.- Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. *J Hum Genet.* 2002;47(11):561-6.
- 47.- Scully C, Bagan JV. Recent advances in Oral Oncology. *Oral Oncol.* 2007 Feb;43(2):107-15.
- 48.- Myo K, Uzawa N, Miyamoto R, Sonoda I, Yuki Y, Amagasa T. Cyclin D1 gene numerical aberration is a predictive marker for occult cervical lymph node metastasis in TNM Stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 2005 Dec 15;104(12):2709-16.

- 49.- Oliveira LR, Ribeiro-Silva A. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar;40(3):298-307.
- 50.- Agra IM, Carvalho AL, Pinto CA, Martins EP, Filho JG, Soares FA, Kowalski LP. Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Jul;134(7):743-9.
- 51.- Hoogsteen IJ, Marres HA, Bussink J, van der Kogel AJ, Kaanders JH. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinomas: predictive value and clinical relevance of hypoxic markers. A review. *Head Neck.* 2007 Jun;29(6):591-604.
- 52.- da Silva SD, Ferlito A, Takes RP, Brakenhoff RH, Valentin MD, Woolgar JA, Bradford CR, Rodrigo JP, Rinaldo A, Hier MP, Kowalski LP. Advances and applications of oral cancer basic research. *Oral Oncol.* 2011 Sep;47(9):783-91.
- 53.- Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):301-8.
- 54.- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):414-7.
- 55.- Cuffari L, Tesseroli de Siqueira JT, Nemr K, Rapaport A. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Jul;102(1):56-61.
- 56.- Barnes L, everson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005

- 57.- Poveda R, Bagán JV, Fernández JM, Sanchis JM. Mental nerve paresthesia associated with endodontic paste within the mandibular canal: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Nov;102(5):e46-9.
- 58.- Gallud L, Bagan JV, Cervelló A, Jiménez Y, Poveda R, Gavalda C. Multiple sclerosis as first manifestation in oral and facial area: presentation of four cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006 Mar 1;11(2):E141-5.
- 59.- Peñarrocha M, Alfaro A, Bagán JV, López-Trigo J. Idiopathic trigeminal sensory neuropathy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 May;50(5):472-6.
- 60.- Montero FJ, Maira N, Oria A. Chin numbness as initial manifestation of systemic cancer. *Ann Med Intern* 2003; 20: 480
- 61.- Sanchis JM, Bagán JV, Murillo J, Díaz JM, Poveda R, Jiménez Y. Mental neuropathy as a manifestation associated with malignant processes: its significance in relation to patient survival. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):995-8.
- 62.- Scully C, Malamos D, Levers BG, Porter SR, Prime SS. Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Sep 6;293(6547):599-601.
- 63.- Milian A, Bagan JV, Vera F. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a follow up study of 85 cases and analysis of prognostic variables. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1993 Mar-Jun;36(1-2):29-35.
- 64.- Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Nov;98(5):546-52.

65.- Hirata RM, Jaques DA, Chambers RG, Tuttle JR, Mahoney WD. Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases. *Ann Surg.* 1975 Aug;182(2):98-103.

66.- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Sep 1;13(9):E544-8.

67.- Vallecillo Capilla M, Romero Olid MN, Olmedo Gaya MV, Reyes Botella C, Bustos Ruiz V. Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Nov 1;12(7):E518-23.

68.- Kreppel M, Eich HT, Kübler A, Zöller JE, Scheer M. Prognostic value of the sixth edition of the UICC's TNM classification and stage grouping for oral cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):443-9

69.- Downer MC, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol* 2004; 40: 264-73

70.- Seoane-Romero JM, Vázquez-Mahía I, Seoane J, Varela-Centelles P, Tomás I, López-Cedrún JL. Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1;17(1):e35-40.

71.- Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E, Bertolusso G, Gandolfo S. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Aug;66(8):1570-9

72.- Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, Barstis J, Black A. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):406-16.

73.- Santos AP, Sugaya NN, Pinto Junior Ddos S, Lemos Junior CA. Fine needle aspiration biopsy in the oral cavity and head and neck region. *Braz Oral Res*. 2011 Mar-Apr;25(2):186-91.

74.- Miyamoto R, Uzawa N, Nagaoka S, Nakakuki K, Hirata Y, Amagasa T. Potential marker of oral squamous cell carcinoma aggressiveness detected by fluorescence in situ hybridization in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer*. 2002 Nov 15;95(10):2152-9.

75.- Sato H, Uzawa N, Takahashi K, Myo K, Ohyama Y, Amagasa T. Prognostic utility of chromosomal instability detected by fluorescence in situ hybridization in fine-needle aspirates from oral squamous cell carcinomas. *BMC Cancer*. 2010 May 6;10:182.

76.- Hedriks AW, Maal T, Dieleman F, Van Cann Em, Merks MA. Cone beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May; 39(5):436-9

77.- Kuriakose MA, Loree TR, Rubinfeld A, Anderson TM, Datta RV, Hill H, Rigual NR, Orner J, Singh A, Hicks WL Jr. Simultaneously presenting head and neck and lung cancer: a diagnostic and treatment dilemma. *Laryngoscope*. 2002 Jan;112(1):120-3.

78.- Eida S, Sumi M, Yonetsu H. Combination of helical CT and Doppler sonography in the follow up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer. *AJNR* 2003; 24: 312-8

79.- Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. Clin Radiol. 2003 May; 58 (5): 359-66.

80.- Takes RP, Righi P, Meeuwis CA. The value of ultrasound with ultrasound guided fineneedle aspiration biopsy compared to Computed Tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. International Journal of Radiation. Oncology, Biology, Physics 1998; 40: 1027-32

81.- Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World J Surg Oncol. 2011 Feb 28;9:29.

82.- Ashraf M, Biswas J, Jha J, Nayak S, Singh V, Majumdar S, Bhowmick A, Dam A. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography imaging in staging of neck metastases in head and neck squamous cell cancer in an Indian setup. Int J Clin Oncol. 2011 Dec;16(6):686-93.

83.- Kagawa T, Yuasa K, Fukunari F, Shiraishi T, Miwa K. Quantitative evaluation of vascularity within cervical lymph nodes using Doppler ultrasound in patients with oral cancer: relation to lymph node size. Dentomaxillofac Radiol. 2011 Oct;40(7):415-21.

84.- Weber AL, Romo L, Hashmi S. Malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: clinical, pathologic, and radiologic evaluation. Neuroimaging Clin N Am. 2003 Aug;13(3):443-64

85.- Leslie A, Fyfe LA, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A comparison of MRI and CT in T and N staging. Journal of computed Assisted Tomography 1999; 23: 43-9

86.- Lwin CT, Hanlon R, Lowe D, Brown JS, Woolgar JA, Triantafyllou A, Rogers SN, Bekiroglu F, Lewis-Jones H, Wieshmann H, Shaw RJ. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012 Feb;48(2):149-54.

87.- Lell M, Baum U, Greess H, Nömayr A, Nkenke E, Koester M, Lenz M, Bautz W. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2000 Mar;33(3):239-47.

88.- Park JO, Jung SL, Joo YH, Jung CK, Cho KJ, Kim MS. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of tumor invasion depth in oral/oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):381-6.

89.- Paiva RR, Figueiredo PT, Leite AF, Silva MA, Guerra EN. Oral cancer staging established by magnetic resonance imaging. *Braz Oral Res.* 2011 Nov-Dec;25(6):512-8.

90.- Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009 Sep;15(6):388-99.

91.- Poch Broto J, Carreras Delgado JL. Positron emission tomography in carcinomas of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997 Aug-Sep;48(6):423-8.

92.- Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998 Sep;25(9):1255-60.

93.- Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruijm J, van der Laan BF, van der Wal JE, Gravendeel JP, Roodenburg JL. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol.* 2008 Jan;44(1):31-6.

94.- Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2524-35.

95.- Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gönen M, Erdi YE, Yeung HW, Huvos AG, Shah JP, Larson SM, Wong RJ. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2006 May;47(5):755-62.

96.- Stokkel MP, ten Broek FW, van Rijk PP. The role of FDG PET in the clinical management of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 1998 Nov;34(6):466-71.

97.- Pasamontes Pingarrón JA, Cabrera Martín MN, Carreras Delgado JL, Scola Yurrita B, Calvo Manuel F, Delgado Bolton RC. Comparison between 18F-FDG PET and conventional imaging techniques (CT SCAN and MRI) in the diagnosis of head and neck tumor suspicion of recurrence. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006 Dec;57(10):441-5.

98.- Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Jun;37(3):205-9.

99.- Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg.* 1988 Oct;156(4):286-9.

100.- Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, Sample D, Hankins P, Smith TL, Wolf PJ. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?. *Head Neck*. 1998 Mar;20(2):138-44.

101.- Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol*. 2009; 1 (5):1-6

102.- Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, Rajan B; Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1927-33.

103.- Rosenberg D, Cretin S. Use of meta-analysis to evaluate telenium chloride in oral cancer screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 May;67(5):621-7.

104.- Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jul;139(7):896-905

105.- Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of telenium chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck*. 2003 Nov;25(11):911-21.

106.- Epstein JB, Güneri P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Apr;17(2):79-87.

107.- Su WW, Yen AM, Chiu SY, Chen TH. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. *J Dent Res*. 2010 Sep;89(9):933-7.

108.- Carrera Torres A. et al. Quimioluminiscencia como método de screening de cáncer oral. Av Odontoestomatol 2011; 27 (6): 301-31

109.- Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmly GT. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. Quintessence Int. 2004 May;35(5):378-84.

110.- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. J Oral Pathol Med. 2011 Aug;40(7):541-4.

111.- Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jul;34(5):521-7.

112.- Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S Jr, Epstein JD, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. Spec Care Dentist. 2006 Jul-Aug;26(4):171-4

113.- Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. J Am Dent Assoc. 2010 Feb;141(2):151-6.

114.- McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. Oral Oncol. 2009 Dec;45(12):e227-31.

- 115.- Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 May 1;14(5):E210-6.
- 116.- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*. 2011 Apr;47(4):274-7.
- 117.- Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck*. 2012 Jun;34(6):856-62.
- 118.- Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov 15;12(22):6716-22.
- 119.- Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011 Apr;39(2):171-6.
- 120.- Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 May;111(5):568-77.
- 121.- Roblyer D, Kurachi C, Stepanek V, Williams MD, El-Naggar AK, Lee JJ, Gillenwater AM, Richards-Kortum R. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 May;2(5):423-31.

122.- Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA. Implications of morphologic patterns of intraepithelial microvasculature observed by narrow-band imaging system in cases of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2013 Jan;49(1):86-92.

123.- Chu PY, Tsai TL, Tai SK, Chang SY. Effectiveness of narrow band imaging in patients with oral squamous cell carcinoma after treatment. *Head Neck.* 2012 Feb;34(2):155-61.

124.- Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, Bolzoni Villaret A, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol.* 2010 Apr;46(4):307-10.

125.- Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer.* 2009 Mar 1;115(5):1036-40.

126.- Liu HS, Lu HH, Lui MT, Yu EH, Shen W, Chen YP, Chang KW, Tu HF. Detection of copy number amplification of cyclin D1 (CCND1) and cortactin (CTTN) in oral carcinoma and oral brushed samples from areca chewers. *Oral Oncol.* 2009 Dec;45(12):1032-6.

127.- Kolokythas A, Schwartz JL, Pytynia KB, Panda S, Yao M, Homann B, Sroussi HY, Epstein JB, Gordon SC, Adami GR. Analysis of RNA from brush cytology detects changes in B2M, CYP1B1 and KRT17 levels with OSCC in tobacco users. *Oral Oncol.* 2011 Jun;47(6):532-6

128.- Navone R, Burlo P, Pich A, Pentenero M, Broccoletti R, Marsico A, Gandolfo S. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology*. 2007 Dec;18(6):356-60.

129.-Chimenos-Küstner E, Font-Costa I, López-López J. Oral cancer risk and molecular markers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004 Nov-Dec;9(5):381-4; 377-80

130.- SahebJamee M, Eslami M, AtarbashiMoghadam F, Sarafnejad A. Salivary concentration of TNFalpha, IL1 alpha, IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1;13(5):E292-5.

131.- Pickering V, Jordan RC, Schmidt BL. Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients--a pilot study. *Oral Oncol*. 2007 Jan;43(1):37-41.

132.- Tavassoli M, Brunel N, Maher R, Johnson NW, Soussi T. p53 antibodies in the saliva of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Cancer*. 1998 Oct 29;78(3):390-1.

133.- Seoane Lestón J, Diz Dios P. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol*. 2010 Jun;46(6):418-22.

134.- Faria PC, Sena AA, Nascimento R, Carvalho WJ, Loyola AM, Silva SJ, Durighetto AF, Oliveira AD, Oliani SM, Goulart LR Expression of annexin A1 mRNA in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol*. 2010 Jan;46(1):25-30.

135.- Werkmeister R, Brandt B, Joos U. Clinical relevance of erbB-1 and -2 oncogenes in oral carcinomas. *Oral Oncol*. 2000 Jan;36(1):100-5.

- 136.- Koontongkaew S, Chareonkitkajorn L, Chanvitan A, Leelakriangsak M, Amornphimoltham P. Alterations of p53, pRb, cyclin D(1) and cdk4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2000 Jul;36(4):334-9.
- 137.- Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer-  
-a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;32(3):233-45.
- 138.- Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Martinez-Lara I. Suprabasal expression of Ki-67 antigen as a marker for the presence and severity of oral epithelial dysplasia. *Head Neck.* 2000 Oct;22(7):658-61.
- 139.- Cano LC, Alvarez GJ, Valencia WA, Ramírez JA, Prada CA. Análisis del marcador tisular AgNOR en leucoplasia y carcinoma escamocelular oral. *Medicina Oral* 2002; 7: 17-25
- 140.- Whyte DA, Broton CE, Shillitoe Ej. The unexplained survival of cells in oral cáncer; what is the role of p53?. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 25-33
- 141.- Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Jan;95(1):45-50.
- 142.- Yanamoto S, Kawasaki G, Yoshitomi I, Mizuno A. p53, mdm2, and p21 expression in oral squamous cell carcinomas: relationship with clinicopathologic factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Nov;94(5):593-600.
- 143.- Bautista AM, Santiago R. Immunolocalization of p53, glutathione S-transferase pi and CD 57 antigens in oral leukoplakia. *Anticancer Res* 2001; 21: 379-86

144.- Cruz I, Napier SS, van der Waal I, Snijders PJ, Walboomers JM, Lamey PJ, Cowan CG, Gregg TA, Maxwell P, Meijer CJ. Suprabasal p53 immunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. *J Clin Pathol.* 2002 Feb;55(2):98-104.

145.- Schildt EB, Nylander K, Eriksson M, Hardell L, Magnusson A, Roos G. Expression of p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in relation to risk factors in oral cancer - a molecular epidemiological study. *Int J Oncol.* 2003 Apr;22(4):861-8.

146.- Lantieri LA, Martin-Garcia N, Wechsler J, Mitrofanoff M, Raulo Y, Baruch JP. Vascular endothelial growth factor expression in expanded tissue: a possible mechanism of angiogenesis in tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Feb;101(2):392-8.

147.- Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med.* 1998; 49: 407-24

148.- Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med.* 2001 Apr 26;344(17):1323-6.

149.- Wangpermtam P, Sanguansin S, Petmitr S, Punyarit P, Weerapradist W. Genetic alteration in oral squamous cell carcinoma detected by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(8):2081-5.

150.- G Bradley, E W Odell, S Raphael, J Ho, L W Le, S Benchimol, S Kamel-Reid. Abnormal DNA content in oral epithelial dysplasia is associated with increased risk of progression to carcinoma. *British Journal of Cancer* 2010; 103(9): 1432-42

- 151.- Kim J, Shin DM, El-Naggar A, Lee JS, Corrales C, Lippman SM, Hong WK, Hittelman WN. Chromosome polysomy and histological characteristics in oral premalignant lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Apr;10(4):319-25.
- 152.- Huang Sh, O'Sullivan B. Oral Cancer. Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013 Mar 1; 18 (2): e233-40
- 153.- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986 Oct;152(4):345-50.
- 154.- Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct;131(4):472-6.
- 155.- Lango MN. Multimodal treatment for head and neck cancer. *Surg Clin North Am* 2009 Feb ;89(1):43-52
- 156.- Prieto IP, Fenechb AP, Martinez AB. Cancer oral. *Med Clin* 2006; 127 (7): 258-64
- 157.- Cantù G, Bimbi G, Colombo S, Compan A, Gilardi R, Pompilio M, Riccio S, Rossi M, Squadrelli M. Lip-splitting in transmandibular resections: is it really necessary? *Oral Oncol.* 2006 Jul;42(6):619-24
- 158.- Barttelbort SW, Ariyan S. Mandible preservation with oral cavity carcinoma: rim mandibulectomy versus sagittal mandibulectomy. *Am J Surg.* 1993 Oct;166(4):411-5.
- 159.- González García r, Sastre Pérez J, Escorial Hernández V, Martos PL, Mancha de la Plata M, Rodriguez Campo FJ, Díaz González FJ. Carcinoma mucoepidermoide de base de lengua. Abordaje quirúrgico mediante

labiomandibulotomía media. Rev Esp Cirug Oral Y Maxilofac 2006; 28 (2): 119-26

160.- Kurita H, Sakai H, Kamata T, Koike T, Kobayashi H, Kurashina K. Accuracy of intraoperative tissue staining in delineating deep surgical margins in oral carcinoma surgery. Oral Oncol. 2008 Oct;44(10):935-40

161.- Brunsó Casellas J, Martín Rodríguez JC, Barbier Herrero L, Ortiz de Zárate Román E, Bidaguren Urbieta A, Santamaria Zuazua J. Colgajo submental para reconstrucción de defectos oncológicos en cabeza y cuello. Rev Esp Cirug Oral Y Maxilofac 2009; 31(4):234-41

162.- Center for Disease Control. Current Trends: deaths from oral cavity and pharyngeal cancer. United States 1987. JAMA 1990; 264: 678

163.- Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. Head Neck. 2001 Nov;23(11):995-1005.

164.- Shan J, Johnson N, Batsakis J. Oral Cancer. London: Martin Dunitz-Taylor and Francis Group; 2003

165.- Cancer Staging Handbook from AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer- Verlag: 2002

166.- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Jul;128(7):751-8.

167.- Pharynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer2010: 41-56.

168.- 168 Shah J, Patel S. Head and neck surgery and oncology. New York: CV Mosby; 2003.

169 Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19:205-10

170 Enrique Cadena, Álvaro Sanabria. Dissection of Neck Nodes: Current Concepts. *Rev Colomb CanCeRol* 2011;15(3):31-40

171 Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of «skip metastases» in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997;19:14-9.

172 Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:195–215.

173. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993;71:452-6

174.- Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, et al. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985;8:67-73.

175 Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HJ. Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 1985;150:495-9.

176 Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1996;114:65-70.

177 Zanaret M., Paris J., Duflo S. Évidements ganglionnaires cervicaux. EMC (Elsevier SAS, Paris) 2005, Techniques chirurgicales - Tête et cou, 46-470

178 . Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988;10:160-7

179 Córdoba S., Romero J., Valcárcel F., Magallón R., Regueiro C. A., García Berrocal M. I. et al . Observación frente al tratamiento electivo en cáncer de lengua móvil con cuello clínicamente negativo: resultados de una serie de 243 pacientes. *Oncología (Barc.)* [revista en la Internet]. 2004 Ene [citado 2013 Mar 02] ; 27(1): 25-32.

180.- Pathak KA, Das AK, Agarwal R, Talole S, Deshpande MS, Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, D'Cruz AK. Selective neck dissection (I-III) for node negative and node positive necks. *Oral Oncol.* 2006 Sep;42(8):837-41.

181.- Lee SY, Lim YC, Song MH, Lee JS, Koo BS, Choi EC. Level IIb lymph node metastasis in elective neck dissection of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006 Nov;42(10):1017-21.

182.- Keski-Säntti H, Atula T, Törnwall J, Koivunen P, Mäkitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol.* 2006 Jan;42(1):96-101.

183.- Scully C, Bagan JV. Recent advances in oral oncology 2008; squamous cell carcinoma imaging, treatment, prognostication and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2009 Jun;45(6):e25-30.

184.- Ferlito A, Rinaldo A, Robbins T, et al. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol* 2006 120: 87 -92

185. Persky MS, Lagmay VM. Treatment of the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1999; 109:1160-4.

186 Ortega R Pablo. Actualización en metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de cabeza y cuello: Disección ganglionar, ganglio centinela y técnicas de biología molecular. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2008; 68(1): 67-72.

187 Yuen AP, Lam KY, Wei WI, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000; 180:139-43.

188 Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, et al. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck* 1999; 21:124-30

189 Al Rajhi NM, Khafaga YM, Saleem M, et al. A study comparing different approaches in managing neck nodes in early carcinoma of the tongue. *Saudi Med J* 2002; 23:1343-6

190.- Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, Calabrese L, Chiesa C, Chiti A, de Bree R, Gray HW, Hunter K, Kovacs AF, Lassmann M, Leemans CR, Mamelle G, McGurk M, Mortensen J, Poli T, Shoaib T, Sloan P, Sorensen JA, Stoeckli SJ, Thomsen JB, Trifiro G, Werner J, Ross GL; European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee; European Sentinel Node Biopsy Trial Committee. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009 Nov ; 16(11):3190-210.

191 Chen S, Iddings D, Scheri R, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Analysis: Current Concepts and Applications. *CA Cancer J Clin* 2006;56;292-309

192. Singer MI, El Sayed IH, Civantos F. Sentinel lymph node biopsy in head neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2005 38,145 -160

193 James A. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: A 10 year experience. *Laryngoscope* 2004;114:2-19

194 Hart R, Nasser JG, Trites J, et al. Sentinel Lymph node biopsy in NO Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 131 34 38

195. Pitman K, Johnson J, Brown M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 2101-13

196.- Alvarez Amézaga J, Barbier Herrero L, Pijoan del Barrio JI, Martín Rodríguez JC, Romo Simón L, Genolla Subirats J, Rios Altolaquirre G, de los Ríos A, Arteagoitia Calvo I, Landa Llona S, Arruti González JA, López Cedrún J, Santamaría Zuazua J. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 May 1;12(3):E235-43.

197.- Ross G, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG, Robertson AG, MacDonald DG. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Nov;128(11):1287-91.

198.- Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Sep;125(3):221-6.

199 Chediak, Edmond. "Cáncer de cavidad oral." *Revista MEDICINA* 26.3 (2004): 165-78.

200 Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.

201. Langdon JD, Henk JM. Malignant tumours of the mouth, jaws and salivary glands. Second ed. London: Edward Arnold; 1995. p. 61-3.

202.- Lujan PJ, Flores F, Durán M, Bautista Y. Cáncer de cabeza y cuello. Conceptos actuales en la indicación de la radioterapia. *Gamo* 2004;3:

203.- Meyer JE, Brocks C, Maune S, Strnad V, Werner JA, Wollenberg B, Kovács G. Brachytherapy for the treatment of head and neck cancer. HNO 2010;58:947-58.

204.-Infante-Cossío P, Gutiérrez-Pérez JL, Bullón-Fernández P. Complicaciones de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer en la cavidad bucal. In: Ceballos-Salobreña A, Bullón-Fernández P, Gándara-Rey JM, Chimenos-Küstner E, Blanco-Carrión A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, et al. Medicina bucal práctica. Santiago de Compostela: Danú; 2000. p. 646-57

205.- Rapidis AD, Trichas M, Stavriniadis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G, Liossi P, Giannakouras G, Douzinas EE, Katsilieris I. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. Oral Oncol. 2006 Aug;42(7):675-84.

206.- Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. J Oral Maxillofac Surg. 2003 Jul;61(7):751-8.

207.- Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. Cancer. 2003 Aug 1;98(3):508-15.

208.- Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006 Mar;42(3):229-39.

209.- Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1599-605

210.- Kantola S, Parikka M, Jokinen K, Hyrynkangas K, Soini Y, Alho OP, Salo T. Prognostic factors in tongue cancer - relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):614-9.

211.- Kang CJ, Liao CT, Hsueh C, Lee LY, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Huang SF, Chen IH, Ng SH, Tsao CK, Huang YC, Yen TC. Outcome analysis of patients with well-differentiated oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Nov;47(11):1085-91.

212.- Wang W, Han S, Yao Z, Li X, Huang P, Zhang M, Chen Y, He J. A study of epidemiologic and recurrence factors of oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Sep;70(9):2205-10

213.- El- Deftar Mf, El Gerzawi SM, Abdel Azim AA, Tohamy SM. Prognostic significance of ploidy and S-phase fraction in primary intraoral squamous cell carcinoma and their corresponding metastatic lymph nodes. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2012; 24: 7-14

214.- Thiele OC, Seeberger R, Flechtenmacher C, Hofele C, Freier K. The role of elective supraomohyoid neck dissection in the treatment of early, node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC): a retrospective analysis of 122 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Jan;40(1):67-70.

215.- Babu KG. Oral cancers in India. *Semin Oncol*. 2001 Apr;28(2):169-73.

216.- Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: means, markers and perspectives (I). *Oral Oncol*. 2010 Sep;46(9):630-5.

217.- Freier K, Engel M, Lindel K, Flechtenmacher C, Mühling J, Hassfeld S, Hofele C. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC): a retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncol*. 2008 Feb;44(2):116-23.

218.- Kurokawa A, Nagata M, Kitamura N, Noman AA, Ohnishi M, Ohyama T, Kobayashi T, Shingaki S, Takagi R Diagnostic value of integrin alpha3, beta4, and beta5 gene expression levels for the clinical outcome of tongue squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1272-81.

219.- Farshadpour F, Roepman P, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. A gene expression profile for non-smoking and non-drinking patients with head and neck cancer. *Oral Dis*. 2012 Mar;18(2):178-83

220.- Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, Saito C. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg*. 2003 Mar;185(3):278-84.

221.- Lindholm P, Valavaara R, Aitasalo K, Kulmala J, Laine J, Elomaa L, Sillanmäki L, Minn H, Grénman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. *Radiother Oncol*. 2006 Feb;78(2):146-51.

222.- Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2007 Jun;27(3):113-7.

223.- Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, Saikawa M. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010 Feb;15(1):33-8.

224.- Ferlito A, Corry J, Silver CE, Shaha AR, Thomas Robbins K, Rinaldo A. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy: a concept approaching obsolescence. *Head Neck*. 2010 Feb;32(2):253-61

225.- Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in

sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):527-35

226.- Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec;26(3-4):645-62.

227.- Jankittivong A, Swasdison S, Thangpitsiyotin M, Langlais RP. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract*. 2009 Sep 1;10(5):E033-40

228.- Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. *J Craniofac Surg*. 2008 Nov;19(6):1699-702.

229.- Farshadpour F, Kranenborg H, Calkoen EV, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, Terhaard CH. Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: influence of smoking and drinking. *Head Neck*. 2011 Jun;33(6):817-23.

230.- Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck*. 2010 Apr;32(4):499-503.

231.- Nemes JA, Redl P, Boda R, Kiss C, Márton IJ. Oral cancer report from Northeastern Hungary. *Pathol Oncol Res*. 2008 Mar;14(1):85-92.

232.- Hirota SK, Braga FP, Penha SS, Sugaya NN, Migliari DA. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Apr 1;13(4):E227-31.

233.- Al-Rawi NH, Talabani NG. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Investig*. 2008 Mar;12(1):15-8.

234.- Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Aug;54(8):949-54; discussion 955.

235.- Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol*. 2009 Feb;80(2):274-81.

236.- Martínez-Conde R, Aguirre JM, Burgos JJ, Rivera JM. Clinicopathological factors in early squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth, in Biscay (the Basque Country, Spain). *Med Oral*. 2001 Mar-Apr;6(2):87-94.

237.- Beltramini GA, Massarelli O, Demarchi M, Copelli C, Cassoni A, Valentini V, Tullio A, Gianni AB, Sesenna E, Baj A. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol*. 2012 Feb;48(2):97-101.

238.- Kang CJ, Lin CY, Wang HM, Fan KH, Ng SH, Lee LY, Chen IH, Huang SF, Liao CT, Yen TC. The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e223-30.

239.- Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck*. 1995 Nov-Dec;17(6):463-72.

240.- Yao M, Epstein JB, Modi BJ, Pytynia KB, Mundt AJ, Feldman LE. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2007 Mar;43(3):213-23.

241.- Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994 Nov;168(5):391-4.

242.- Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck.* 2011 Jun;33(6):824-30.

243.- Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):3-11.

244.- Cheng A, Schmidt BL. Management of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008 Aug;20(3):477-97

245.- D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, Pantvaidya GH, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P. Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial. *Head Neck.* 2009 May;31(5):618-24.

246.- Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, Jungehuelsing M, Krug B. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx?. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008 Nov;117(11):854-63.

247.- Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jun;266(6):787-93.

248.- Keski-Säntti H, Kontio R, Törnwall J, Leivo I, Mätzke S, Suominen S, Leppänen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy or elective neck dissection for patients with oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;265 Suppl 1:S13-7.

249.- Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, Berrone S, Rampino M, Schena M. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006 Sep;34(6):344-50.

250.- Liu SA, Wong YK, Lin JC, Poon CK, Tung KC, Tsai WC. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Jan;136(1):112-8.

251.- Liu SY, Lu CL, Chiou CT, Yen CY, Liaw GA, Chen YC, Liu YC, Chiang WF. Surgical outcomes and prognostic factors of oral cancer associated with betel quid chewing and tobacco smoking in Taiwan. *Oral Oncol*. 2010 Apr;46(4):276-82.

252.- Sklenicka S, Gardiner S, Dierks EJ, Potter BE, Bell RB. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome?. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jun;68(6):1270-5.