



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“CANCER BUCAL: DISEÑO Y EVALUACION DE UN INDICE
DE RIESGO MULTIFACTORIAL”**

TESISTA:

OD. EDUARDO DAVID PIEMONTE

DIRECTOR:

PROF. DR. HÉCTOR EDUARDO LANFRANCHI TIZEIRA

CÓRDOBA, 2015



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
ESCUELA DE POSGRADO

Trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Odontología

CANCER BUCAL: DISEÑO Y EVALUACION DE UN
INDICE DE RIESGO MULTIFACTORIAL

Tesista: Od. Eduardo David Piemonte

Director: Prof. Dr. Héctor Eduardo Lanfranchi Tizeira

Asesor Científico: Prof. Dra. Mabel N. Brunotto

Año 2015

Comisión de Tesis

Prof. Dr. Atilio Palma

Prof. Dra. Ruth Ferreyra de Prato

Prof. Dr. Fabián Femopase

Jurado de Tesis

Prof. Dr. Atilio Palma

Prof. Dra. Ruth Ferreyra de Prato

Prof. Dra. Silvia Norma Carino

Dedicatoria

Mis hijas,

mis sobrinos,

los hijos de mis amigos,

mis alumnos.

Todos ellos son el futuro al que dedico este trabajo.

.

Agradecimientos

Cuando un proyecto se concreta, cuando un sueño se cumple, es muy bueno recordar y agradecer a todas aquellas personas que permitieron o colaboraron para que se pueda conseguir el objetivo.

A mis padres Olga y Juan Carlos; a mis hermanos Juan Carlos, Olga Nelly y Ana Beatriz; a mi esposa Paola; a mis hijas Catalina y Paulina; a mi familia política.

A mis maestros y profesores de la infancia y adolescencia, que me enseñaron a leer y a pensar.

A mis profesores de Odontología, especialmente al Dr. Luis José Battellino y a la Dra. Susana Teresa Dorronsoro por su acompañamiento en los primeros años de la carrera.

A la autoridades de las últimas dos décadas de la Facultad de Odontología y de la Escuela de Posgrado, por generar condiciones más propicias para el crecimiento de la investigación.

A los miembros del Tribunal y Jurado de Tesis, por su permanente buena disposición y sus correcciones bien intencionadas que dieron brillo a este trabajo.

Pero sin lugar a dudas, esta tesis doctoral es el resultado de un generoso trabajo en equipo. Generosidad de mis jefes, Victoriano Carrica y René Panico; y de absolutamente todos mis compañeros de trabajo de la Cátedra de Estomatología "A". Generosidad de los Profesores Silvia López de Blanc, Ana Isabel Azcurra y Agustín Villa, que junto con sus colaboradores me abrieron las puertas de las Cátedras de Estomatología "B", Química Biológica "B" y Práctica Profesional, y permitieron así un trabajo integrador. Y, sobre todo, generosidad del Dr. Héctor Lanfranchi Tizeira, Director de esta Tesis, y de la Dra. Mabel Brunotto, Asesora Científica, que confiaron en mí para desarrollar este proyecto y estuvieron siempre apoyándome con sus conocimientos.

Certificado de Comité de Etica

Córdoba, 25 de Octubre de 2008

A quién corresponda

S / D

A quien corresponda, en mi calidad de directora del proyecto "*Métodos estadísticos para el diagnóstico de enfermedades de origen multigénico*". (Res SECYT 162/06 – Res Rect 2245/06). Año 2006-2007. Código 05/J094, aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) del Hospital de Pediátrico del Niño Jesús, dependiente del COEIS, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. 2006- 2011, certifico que el proyecto de tesis doctoral del Odontólogo Eduardo Piemonte, bajo el título "Cáncer Bucal: diseño y evaluación de un índice de riesgo multifactorial" dirigido por el Prof. Dr. Héctor Lanfranchi, esta enmarcado en el proyecto de investigación arriba mencionado.

Saludo muy atentamente



Dra MSc Mabel N Brunotto


Gobierno de Córdoba
Ministerio de Salud
Hospital Pediátrico del niño sano
Calle Barros 690 - (5000) CORDOBA
Tel. - Fax. 0351-4344000

Córdoba, 26 de Enero de 2006

Integrantes del Comité de Ética de Investigación que participaron de la aprobación con recomendación sobre el Consentimiento Informado del estudio clínico: "Método estadístico para el diagnóstico temprano de enfermedades de origen multifactorial"

- Protocolo en castellano, Versión N°1
- Brochure del Investigador, en Ingles.
- Consentimiento Informado .Versión 1
- Información para el paciente, Versión 1

Sin otro particular, saludamos a Ud. atentamente.

Directora:


Prof. Dra. Cravero Cecilia

Miembros:


Sra. De Noriega, Olga Beatriz Paz


Lic. Heredia / Mónica Beatriz


Dr. Masuet Alberto Mario

Indice

<i>Comisión de Tesis</i>	1
<i>Jurado de Tesis</i>	1
<i>Dedicatoria</i>	2
<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Certificado de Comité de Ética</i>	4
<i>Índice</i>	6
<i>Abreviaturas</i>	7
<i>Resumen</i>	8
<i>Abstract</i>	9
<i>Introducción</i>	10
<i>Marco teórico</i>	15
<i>Carcinogénesis</i>	15
<i>Factores de riesgo de cáncer bucal</i>	25
<i>Hipótesis</i>	52
<i>Objetivos</i>	54
<i>Materiales y métodos</i>	55
<i>Historia clínica y registro de variables</i>	56
<i>Reproducibilidad de variables</i>	66
<i>Análisis estadístico</i>	67
<i>Validación interna</i>	68
<i>Resultados</i>	69
<i>Reproducibilidad de variables bajo estudio</i>	72
<i>Selección de variables para el modelo final</i>	72
<i>Modelos estadísticos</i>	82
<i>Sistema de puntaje</i>	86
<i>Validación interna</i>	93
<i>Discusión</i>	95
<i>Modelos multifactoriales</i>	124
<i>Limitaciones</i>	128
<i>Conclusiones</i>	130
<i>Referencias</i>	132
<i>Anexos</i>	151

Abreviaturas

ADH: alcohol deshidrogenasa
ADN: ácido desoxirribonucleico
ALDH: acetaldehído deshidrogenasa
ARN: ácido ribonucleico
As: arsénico
CAA: consumo acumulado de alcohol
CAT: consumo acumulado de tabaco
CCEB: carcinoma de células escamosas bucal
COX-2: ciclooxigenasa 2
DPM: desórdenes potencialmente malignos
ECAL: exposición a carcinógenos ambientales y laborales
EGFR: epitelial growth factor receptor
ENR: especies nitrógeno reactivas
EOR: especies oxígeno reactivas
H/E: hematoxilina-eosina
HACRE: Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico
HFC: historia familiar de cáncer
VPH: virus del papiloma humano
IARC: International Agency for Research on Cancer
IMC: índice de masa corporal
LPB: liquen plano bucal
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: odds ratio
PG: prostaglandinas
PY: pack-years
ROC: receiver operating characteristic
RPC: regla de predicción clínica
TCMO: traumatismo crónico de la mucosa oral
UTC: úlcera traumática crónica

Resumen

Objetivo: Categorizar el riesgo de cáncer bucal a través de un índice multifactorial.

Pacientes y métodos: 53 pacientes con cáncer bucal y 100 controles fueron examinados por profesionales calibrados en la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba entre 2009-2013. Edad, género, índice de masa corporal, tabaco, tabaquismo pasivo, alcohol, bebidas calientes, trauma crónico de la mucosa oral, desórdenes potencialmente malignos, candidiasis bucal, virus del papiloma humano, pérdida dentaria, prótesis desadaptadas, dieta, carcinógeno ambientales, arsénico en agua de consumo e historia familiar de cáncer fueron las variables registradas. El Modelo 1 fue construido asignando un punto por cada variable. El Modelo 2 fue construido con las variables estadísticamente significativas del análisis univariado y el Modelo 3 fue construido con las variables estadísticamente significativas del análisis univariado que no requieren inspección clínica para su registro. El Modelo 4 fue construido con las variables estadísticamente significativas del análisis multivariado por regresión logística. Para cada variable significativa el OR fue redondeado al número entero más cercano. Para cada paciente se obtuvo un puntaje total sumando los valores de las variables presentes en el mismo. Todos los pacientes fueron ordenados según su puntaje total y divididos en dos grupos según la mediana. La diferencia del riesgo de cáncer bucal entre los grupos de mayor y menor puntaje fue analizada mediante χ^2 . Fue evaluada la sensibilidad y especificidad de cada modelo. Los resultados fueron validados mediante validación cruzada leave-one-out.

Resultados: En los cuatro modelos tener mayor puntaje estuvo estadísticamente asociado con riesgo de cáncer bucal: Modelo 1 OR 7.9 IC 95% 3.7-16.9, $p < 0.0001$; Modelo 2 OR 50, IC 95% 14.3-174.5, $p < 0.0001$; Modelo 3 OR 3.17, IC 95% 1.57-6.41, $p < 0.001$; Modelo 4 OR 28.16, IC 95% 11.25-70.50, $p < 0.0001$. Los valores de sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa y proporción de riesgo atribuible fueron para Modelo 1: 0.86, 0.49, 0.9, 0.14 y 73%; Modelo 2: 0.94, 0.75, 2, 0.04 y 94%; Modelo 3: 0.68, 0.6, 0.9, 0.28 y 53%; Modelo 4: 0.73, 0.91, 4.33, 0.15 y 76%; respectivamente. El Modelo 2, mostró una validación cruzada mediante leave-one-out con un error menor a 4%.

Conclusiones: La acumulación de factores carcinogénicos está relacionada a mayor riesgo de cáncer bucal. El índice de riesgo multifactorial obtenido mediante análisis univariado resulta adecuado para programas de monitoreo y prevención de cáncer bucal, y debe ser ejecutado por odontólogos adecuadamente entrenados en medicina bucal.

Abstract

Objective: To categorize oral cancer risk through a multifactorial risk index.

Patients and methods: 53 oral cancer and 100 controls who were attended at the Dentistry College (Córdoba, Argentina) between 2009-2013 were examined by trained professionals. Age, gender, Body Mass Index, smoking, involuntary smoking, alcohol consumption, hot beverages, chronic mechanical irritation of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders, oral candidiasis, HPV, tooth loss, ill-fitting dentures, diet, environmental carcinogens, arsenic in drinking water and cancer family history were recorded. Model 1 was built ascribing one point for each variable present. Model 2 was built with statistically significant variables and Model 3 was built with statistically significant variables not acquired through clinical examination; both were analyzed through chi-square test. Model 4 was built with statistically significant variables through multivariate logistic regression analysis. For each variable a value of a whole number corresponding to the OR was assigned. Also, for each individual a total value was obtained by the sum of registered variables. Sample was split in two groups according to the median of total value, which were analyzed through chi-square test. Sensitivity and specificity was measured in all four models. The results were validated through leave-one-out cross validation

Results: In all four models to have more points was statistically associated with oral cancer risk: Model 1=OR 7.9 CI 95% 3.7-16.9, $p < 0.0001$; Model 2=OR 50, CI 95% 14.3-174.5, $p < 0.0001$; Model 3=OR 3.17, CI 95% 1.57-6.41, $p < 0.001$; Model 4=OR 28.16, CI 95% 11.25-70.50, $p < 0.0001$. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and attributable risk were Model 1: 0.86, 0.49, 0.9, 0.14 and 73%; Model 2: 0.94, 0.75, 2, 0.04 and 94%; Model 3: 0.68, 0.6, 0.9, 0.28 and 53%; Model 4: 0.73, 0.91, 4.33, 0.15 and 76%, respectively. Model 2 showed a leave-one-out cross validation with error lower than 4%.

Conclusions: The accumulation of oral cancer risk factors is related to the increase of oral cancer risk. The multifactorial risk index obtained by means of univariate analysis allowed a better risk assessment with more sensitivity than the other models. It is eligible in oral cancer prevention and monitoring programs, and should be carried out by a dentist properly trained in oral medicine.

Introducción

A nivel mundial, los carcinomas de la mucosa oral, a los que nos referiremos como cáncer bucal, representan entre el 2 al 5 % del total de los cánceres de todo el organismo, constituyéndose en uno de los diez cánceres más frecuentes (1). Esto significa que de cada veinte a cincuenta personas afectadas por cáncer, una lo puede presentar en su cavidad bucal. Si bien su incidencia es mucho menor a la de otros cánceres, como por ejemplo pulmón, mamas, próstata, constituye un grave problema de salud poblacional por los siguientes motivos:

Aumento de la incidencia: la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado recientemente un aumento en la incidencia del cáncer en todo el organismo, inclusive del cáncer de boca (2), aunque esta situación presenta marcadas diferencias geográficas en relación a las variaciones locales de los factores de riesgo (3).

Aumento de la tasa de mortalidad: comparando los períodos 1955-1959 y 1990-1992, en los países europeos se ha observado un aumento en las tasas de mortalidad para individuos de ambos sexos y de entre 35 a 64 años (4). La tasa de mortalidad aumentó para los varones en casi todos los países, variando entre un 16% (Inglaterra y Gales) a más de 400% (Checoslovaquia, Alemania, Hungría, Polonia, Rumania, España, Yugoslavia). Para las mujeres, la tasa de mortalidad registró disminución en más países, y en los demás el aumento fue menor que para los varones, oscilando entre aproximadamente 10% (Bulgaria, Checoslovaquia) a más de 200% (Bélgica, Francia, Alemania, Hungría, España). Nuestro país no parece estar ajeno a esta tendencia. Según un estudio realizado por Morellato y col., durante la última década en la Provincia de Córdoba se ha observado un incremento en las tasas de mortalidad de los tumores de todo el organismo del 6 % con respecto al período 1975-84; mientras que la tasa de mortalidad por tumores bucales aumentó un 60% en el mismo período (5).

Tasa de supervivencia baja: la tasa de supervivencia a los cinco años para cáncer bucal es de aproximadamente el 50 % y varía entre 20 a 80 % de acuerdo a la localización y al tamaño del tumor, a su grado de diferenciación y a la presencia de metástasis regionales y a distancia (6-8). Sobre este punto nuestro país tampoco se diferencia de la generalidad que se evidencia a nivel mundial. Un estudio realizado por la Cátedra de Patología Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires en relación a la sobrevida de los pacientes con cáncer de boca, indica que a los 5 años la sobrevida es del 37%, llegando sólo al 27% cuando se ubica en lengua y solo al 19% cuando asienta en piso de boca (9). Esta circunstancia ubica al cáncer de boca con una sobrevida menor que la que producen otros cánceres (10),

como por ejemplo los cánceres de próstata, cuello de útero, mamas, pulmón o colon; e inclusive iguala el pronóstico del cáncer de boca con el melanoma oral, considerado como uno de los cánceres más malignos (11). A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer en las últimas décadas, no pareciera haber modificaciones sustanciales en la sobrevida de estos pacientes (12). La causa de este fracaso obedece a que más de la mitad de los cánceres de boca se diagnostican en estadios avanzados (12,13). Sin embargo, cuando se realiza detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer bucal en estadios iniciales, y cuando el tumor es de menor tamaño, la sobrevida de estos pacientes mejora ostensiblemente (14–16). Mientras los estadios avanzados (III y IV), con un tamaño mayor a 4 cm o con metástasis regionales o a distancia, presentan una sobrevida de 20 a 50 %; los estadios iniciales (I y II) presentan una sobrevida de 50 a 80 % (7,9). A su vez, el estadio del tumor al momento del diagnóstico está relacionado con las demoras del paciente y del profesional (17,18), frecuentemente superiores a los seis meses, de manera que cuando se demora el diagnóstico, por motivos atribuibles al paciente o al sistema de salud, más avanzado es el estadio del tumor, y por ende menor es la sobrevida (12).

Elevada morbilidad asociada al tratamiento: a todo lo mencionado se agrega el hecho de que los pacientes que sobreviven al cáncer de boca presentan numerosas secuelas por el tratamiento quirúrgico, de radioterapia y/o de quimioterapia (19–21). Estas complicaciones pueden ser transitorias, como por ejemplo la mucositis asociada a radio o quimioterapia, o bien pueden ser irreversibles como en el caso de xerostomía, disfagia, trismus, alteraciones del gusto. Cuanto más avanzado es el estadio del tumor, más agresivo debe ser su tratamiento, por lo que quienes han padecido cáncer de boca en estadios avanzados (III y IV) sufren un deterioro severo en su calidad de vida, muchas veces mutilados, deformados, con incapacidades funcionales y aislados de la sociedad.

Posibilidad de prevención y diagnóstico precoz: varias líneas de evidencias indican que la gran mayoría de los cánceres son, en principio, prevenibles, porque los factores que determinan la incidencia del cáncer son fundamentalmente exógenos. Si bien los factores genéticos son claramente importantes en términos de influenciar la susceptibilidad individual a los carcinógenos, la mayoría de los cánceres bucales pueden ser atribuidos a ciertos factores de riesgo asociados a estilos de vida (22) que representan la mayor oportunidad para la prevención primaria. Este es un mensaje optimista, porque significa que el desarrollo del cáncer no es una consecuencia inherente al proceso de envejecimiento por sí solo, y la especie humana no está inevitablemente destinada a sufrir una alta incidencia de cáncer (23).

Más del 80 % de los cánceres de boca pueden ser atribuidos a factores de riesgo constituidos por hábitos modificables (alcohol, tabaco, dieta, etc.) asociados a estilos de vida que representan la mayor oportunidad para la prevención primaria (22,23). Además, a diferencia de los cánceres de órganos internos, el cáncer bucal es fácilmente identificable a través de la inspección bucal, y fácilmente diagnosticable a través de biopsia de la mucosa oral. Ante esta situación la mejor alternativa, por ahora, en la lucha contra el cáncer de boca es la prevención, que debe centrar sus esfuerzos en el control o eliminación de factores de riesgo del cáncer bucal y en la implementación de programas sanitarios para su diagnóstico precoz y rápido tratamiento (24–26).

La prevención puede emprenderse a través del incremento del conocimiento de la población, para que se presenten tempranamente al descubrir algún síntoma, o a través del monitoreo, que es un método utilizado para la detección de una enfermedad en un punto de su historia natural cuando todavía no es sintomática (27). El monitoreo del cáncer bucal por inspección de la boca es un método altamente sensitivo y específico, y permitiría salvar vidas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La simple inspección de la cavidad bucal permite diagnosticar cánceres potencialmente fatales en estadios curables, es relativamente no agresiva, y los daños eventuales de su diagnóstico y tratamiento en períodos tempranos son menores que el beneficio, por lo cual reúne la mayoría de los criterios propuestos por Wilson y Jungner para aceptar el monitoreo de una enfermedad (28).

La implementación de programas de prevención de cáncer bucal a través de monitoreo pueden basarse en tres estrategias:

Monitoreo poblacional masivo: dada la relativa baja incidencia del cáncer bucal, a nivel mundial este tipo de programas no ha dado resultados positivos teniendo en cuenta la relación costo-beneficio, con la sola excepción de un estudio realizado en la India, que presenta una alta incidencia de cáncer de boca (29). Cuando se realiza por invitación mediante carta o teléfono, el cumplimiento a esta invitación es muy bajo.

Monitoreo oportunista: lo realiza el odontólogo u otro profesional de la salud en el momento de la consulta de control o por otro motivo, por lo que para que resulte exitoso la inspección de la mucosa bucal debe hacerse como un procedimiento de rutina para todos los pacientes (26). Se fundamenta principalmente en el hecho que anualmente concurren muchas más personas a consulta odontológica de rutina que a cualquier programa de monitoreo poblacional, y que la población que concurre a consulta odontológica general es representativa de la población general tanto en prevalencia de lesiones como de factores de alto riesgo como tabaco y alcohol (30); y si bien es menos sistemático que el monitoreo poblacional masivo o que el monitoreo

en grupos de riesgo, ha resultado ser mucho más efectivo en relación costo beneficio. La experiencia más importante en este sentido es el Programa de Detección de Casos de Cáncer Oral en Cuba, que durante los años 1983 y 1990 consiguió disminuir el porcentaje de cáncer bucal en estadíos II, III y IV de 77,2 51,8 %, y aumentar la detección de cáncer bucal en estadio I de 22,8 a 48,2 % (31). Por otra parte, el monitoreo oportunista no sólo sirve para detectar lesiones sospechosas en la mucosa bucal, sino también para detectar personas en alto riesgo de desarrollar cáncer bucal. Uno de los problemas de este tipo de monitoreo es la accesibilidad al servicio odontológico de individuos en alto riesgo, que frecuentemente están en grupos socioeconómicos menos protegidos y son menos afectos a realizar consultas odontológicas regularmente por problemas económicos, ausencia de facilidades y/o indiferencia hacia su salud bucal (32).

Monitoreo de grupos de riesgo: se realiza en individuos identificados previamente como de riesgo en un monitoreo oportunista previo, y a pesar del incumplimiento de los pacientes citados para este tipo de monitoreo permite detectar con una muy buena relación costo-beneficio no sólo un porcentaje de neoplasias malignas sino también numerosas patologías precancerosas (33). A su vez permite una oportunidad de educar al paciente para modificar sus hábitos de riesgo (34,35). Este monitoreo en grupos de riesgo requiere la definición previa de quiénes son los individuos que están en alto riesgo.

El criterio para incorporar a los pacientes en grupos de riesgo para el cáncer bucal y categorizarlos como bajo, mediano o alto riesgo para su monitoreo y seguimiento, generalmente se realiza teniendo en cuenta la exposición de determinado individuo a un factor conocido, en menos casos a la combinación de dos factores y excepcionalmente a la combinación de tres o más factores (36). Dado que la carcinogénesis bucal es un proceso multifactorial, considerar el riesgo de cáncer bucal en un individuo por el hecho de presentar uno sólo de los factores significa desestimar el efecto conjunto, sinérgico o antagónico de todos los factores conocidos. Un ejemplo de ello se manifiesta en que, a pesar de que el tabaco es el factor más potente y frecuente, no todos los fumadores desarrollan cáncer bucal. A pesar de que la mayoría de los cánceres bucales están relacionados con los factores arriba mencionados, sería conveniente estimar el riesgo de cada individuo teniendo en cuenta los numerosos factores conocidos, probables o posibles que pueda presentar para el cáncer de boca.

Una de las maneras de estimar la probabilidad de riesgo de cáncer bucal considerando conjuntamente todos los factores que pueden producirlo, y convertir dicha estimación en una acción preventiva o terapéutica, es a través de un índice pronóstico o regla de predicción clínica (RPC), que es un método sistemático,

fácilmente aplicable y preciso. Las RPC son herramientas que cuantifican la contribución individual de cada una de las variables clínicas o de laboratorio, tres como mínimo, a fin de proveer una probabilidad de enfermedad o evolución de la misma, o sugerir un diagnóstico o un curso de acción terapéutica (37–39). Ampliamente utilizadas en medicina de emergencia, el ejemplo más difundido de las mismas es el índice APGAR para los recién nacidos. En cuanto a RPC que permitan tomar medidas de prevención de enfermedades, las experiencias son mucho menos numerosas, destacándose en el área de prevención de cáncer el Índice de Riesgo de Cáncer de Harvard (40). Este índice ofrece una estimación simple del riesgo personal de múltiples cánceres, y puede ayudar a informar dichos riesgos y a identificar cambios en hábitos de vida que los reducirán. Sin embargo, el cáncer de cavidad bucal no está incluido en el listado de cánceres de dicho índice, por lo que el desarrollo de una RPC para estimar el riesgo individual de cáncer bucal puede constituir un avance en las pautas para categorizar a los pacientes en alto y bajo riesgo; y de tal manera establecer guías para la decisión en la incorporación de ciertos individuos en programas de prevención mediante monitoreo en grupos de riesgo para optimizar los recursos para dichos fines.

Las RPC con demasiadas variables o que requieran instrumentos sofisticados para su implementación, rara vez son puestas en práctica por los profesionales de la salud (41). Por ello, para desarrollar una RPC para cáncer bucal utilizable en estudios epidemiológicos, conviene incluir factores que pueden ser detectados mediante maniobras clínicas simples durante la anamnesis y la inspección de la cavidad bucal, y que según la evidencia disponible son compatibles con el modelo multifactorial y multietápico de la carcinogénesis bucal (42–45).

Marco teórico

Carcinogénesis

Para comprender el riesgo multifactorial para el cáncer bucal es preciso conocer el mecanismo de carcinogénesis bucal y cómo influyen cada uno de los factores conocidos o probables en el desarrollo de la misma, interactuando muchas veces entre sí, ya sea en forma sinérgica o antagónica. La carcinogénesis es un proceso multifactorial y multietápico, que generalmente no se produce por un único acontecimiento mutacional causado por una exposición circunstancial a determinado agente carcinógeno, sino que se desarrolla a través de cambios genéticos moleculares acumulativos que son adquiridos a partir de la pérdida de la integridad del genoma por la exposición continua o repetida a factores de riesgo ambientales (44), seguidos por evolución clonal (45).

Durante la carcinogénesis del epitelio oral múltiples eventos genéticos y/o epigenéticos alteran la función normal de oncogenes y genes supresores de tumores, lo que altera las vías regulatorias normales de funciones celulares básicas como división celular, diferenciación y apoptosis. Esto puede ocasionar producción incrementada de factores de crecimiento o número de receptores de superficie celular, aumento de mensajeros intracelulares, y/o incremento de producción de factores de transcripción. En combinación con la pérdida de actividad de supresión tumoral, esto lleva a un fenotipo celular con capacidad de proliferación incrementada, con pérdida de cohesión celular, y con la habilidad para infiltrar localmente el tejido y diseminarse a distancia (43).

Si bien el orden y el número preciso de los eventos genéticos y/o epigenéticos que ocurren durante la carcinogénesis permanecen desconocidos, se cree que son necesarios seis pasos importantes para el desarrollo de un cáncer (45):

- 1- adquisición de señales proliferativas autónomas
- 2- inhibición de señales inhibitorias de crecimiento
- 3- evasión de muerte celular programada
- 4- inmortalización
- 5- adquisición de un aporte de nutrientes por vía sanguínea (angiogénesis)
- 6- adquisición de la capacidad de invadir tejidos

Los eventos genéticos parecen ser solamente uno de los mecanismos involucrados en la carcinogénesis, ya que la selección de clones mutados es un segundo mecanismo crucial permitido por la adquisición de ventajas para la supervivencia a través de las mutaciones. Si consideramos la cantidad de divisiones

celulares que ocurren diariamente en nuestro cuerpo, la cantidad de genes que tiene el ser humano, y la frecuencia de mutaciones atribuibles, por ejemplo, a errores en la replicación del ADN, el cáncer debería ser extremadamente frecuente (46). Por otra parte, el número de mutaciones críticas acumuladas dentro de las células cancerosas no puede ser explicado solamente por la tasa normal de mutaciones puntuales, y ha sido propuesto que las mutaciones que producen hipermutabilidad son centrales en el proceso de cáncer (47). Las mutaciones en genes de estabilidad genética pueden causar mutaciones en otros genes que gobiernan la estabilidad genética, iniciando una cascada de mutaciones a través del genoma. Varias de éstas conferirán una ventaja selectiva, permitiendo a las células mutadas expandirse e iniciar una dominación clonal (48). Estas “mutaciones mutadoras” son definidas como cambios genéticos que incrementan la tasa de cambios genéticos, incluyendo tanto mutaciones puntuales como inestabilidad cromosomal; y si bien no está demostrado que sean imprescindibles para la carcinogénesis, pueden acelerar dicho proceso (49).

Los proto-oncogenes son genes celulares normales cuyas proteínas han sido encontradas importantes en el crecimiento celular normal y cuya sobreexpresión o mutación lleva a un crecimiento celular descontrolado. Cuando un carcinógeno origina un evento genético que activa al proto-oncogén, éste se transforma en un oncogén, siendo necesaria solamente la alteración de un alelo dada su característica dominante. La activación de un proto-oncogen puede resultar tanto en cambios cualitativos como cuantitativos en la onco-proteína, lo que desregulará el crecimiento celular y las vías de diferenciación, promoviendo desarrollo neoplásico y facilitando el crecimiento del tumor. Para los cánceres de cabeza y cuello resulta frecuente la activación de los proto-oncogenes *Ciclina D1*, *myc*, *erb-2*, *p63* y *EGFR*, que intervienen en la regulación del ciclo celular y la proliferación celular (43,50).

Los genes de supresión tumoral o antioncogenes pueden ser considerados genes anticáncer, ya que están involucrados en la regulación del ciclo celular, incluyendo detenimiento del ciclo celular y apoptosis, suprimen la proliferación celular y por ende el crecimiento tumoral. Como los genes supresores de tumores sirven como transductores de señales negativas de crecimiento, un evento genético que desactiva al gen de supresión tumoral resulta en una señal continua o en una señal anormal para la proliferación celular y el posible crecimiento de una neoplasia. Ambos alelos de un gen de supresión tumoral deben sostener alteraciones para inactivar la función de los productos de ese gen, a través de mutaciones, pérdida de heterocigosidad o interacción con proteínas virales. Una de las consecuencias más importantes de la mutación de genes de supresión tumoral (*p53* entre otros), es la inestabilidad genética, que refleja la predisposición y susceptibilidad del genoma de

adquirir múltiples alteraciones. La inestabilidad genética puede ser heredada o adquirida, haciendo a una persona más susceptible al cáncer bucal. La pérdida de la región cromosomal 9p21 es el cambio genético más común (80%), y ocurre tempranamente, en la progresión de los tumores de cabeza y cuello (51,52). El principal efecto de esta pérdida es la inactivación del gen *p16*, un importante regulador del ciclo celular (43,50). El gen *p53* es el gen de supresión tumoral más estudiado hasta la fecha, y ha sido llamado el guardián del genoma, tanto por su rol en el mantenimiento de la estabilidad genética como por su importante rol en la progresión del ciclo celular, en la diferenciación celular, en la reparación del ADN y en la apoptosis. Una de las alteraciones más frecuentes en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello es la disrupción de los mecanismos regulados por *p53*, localizado en la región 17p13, con una prevalencia que varía entre 30 y 70 %. Los cambios en *p53* ocurren tempranamente en la carcinogénesis de cabeza y cuello y pueden ser detectados en lesiones premalignas, y en tejidos circundantes al tumor; lo que fuertemente indica una relación clonal entre los mismos. Las mutaciones de *p53* han sido observadas en todas las etapas de la carcinogénesis de cabeza y cuello, pero no se ha encontrado en mucosa normal nunca expuesta a carcinógenos (53). Además, la pérdida de heterocigosidad en varias regiones cromosomales es frecuentemente observada, sugiriendo que otros genes supresores de tumores, no identificados todavía, pueden estar involucrados en el proceso carcinogénico de cabeza y cuello. La secuencia temporal exacta de las alteraciones genéticas durante el desarrollo y progresión del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello no ha sido todavía definida; aunque algunos eventos pueden ser organizados para proponer un modelo de carcinogénesis (54).

A pesar de que varios genes importantes y sus productos han sido identificados a través de cambios en el ADN, no se ha podido encontrar un mecanismo de acción único que explique todos los carcinomas de células escamosas de boca. Más bien, la acumulación de muchas y variadas modificaciones genéticas resultan en cambios de los mecanismos cruciales que mantienen la homeostasis celular. Los eventos que llevan a la activación de proto-oncogenes e inactivación de genes de supresión tumoral incluyen eventos genéticos y epigenéticos.

Entre los eventos genéticos se pueden observar mutaciones por sustitución de bases, deleciones, translocaciones cromosomales, amplificación génica, reacomodamientos cromosomales, aneuploidía e inserción retroviral, entre otras. Quizás la más determinante para la mayoría de los tumores sólidos sea la aneuploidía, anormalidad genética mucho más masiva que las otras mutaciones, ya que altera miles de genes (55). El término aneuploidía se ha utilizado clásicamente como una

desviación del número de cromosomas; pero se utiliza actualmente para significar la presencia de un segmento extra o la ausencia de un segmento de cromosomas sin pérdida o ganancia en el número total de cromosomas o centrómeros (56). La aneuploidía tiene un rol inicial en la formación del cáncer, se presenta ya en varias lesiones preneoplásicas, y si bien no es indispensable para la aparición de neoplasias, su presencia se asocia a fenotipos más agresivos en las células tumorales. El estado de aneuploidía desestabiliza los cromosomas y genes porque desbalancea grupos de proteínas que segregan, sintetizan y reparan cromosomas, catalizando una cadena de reacciones de reacomodamientos y redistribuciones de cromosomas. La mayoría de los acomodamientos aleatorios generados por este cariotipo autocatalítico, serán no viables o menos viables que las células normales. Ocasionalmente, una combinación aleatoria de cromosomas será más viable en su hábitat que las células normales, lo que es el origen de la carcinogénesis (57). Varios carcinógenos no mutagénicos actúan como aneuploidógenos, lo que explica la relación de ciertos factores ambientales con la iniciación de la carcinogénesis (55). Una distribución desigual de los cromosomas en las células hijas puede producirse por varios mecanismos varios mecanismos:

Citokinesis defectuosa: la formación defectuosa del huso mitótico puede ocurrir como un resultado de una proteína de huso mitótico anormal o por centrosomas supernumerarios. Los defectos funcionales en el huso mitótico pueden también causar pérdida de movimientos cromosomales y esto produce distribución desigual de cromosomas en las células hijas. El movimiento unipolar de cromosomas en anafase puede también causar aneuploidía. La alteración en el cinetocoro puede originar una sujeción defectuosa de las cromátidas hermanas al huso mitótico y dirigirse ambas a la misma célula hija. Las fracturas de cromosomas pueden estar seguidas de puentes anormales que unen distintos cromosomas, los cuales al no poder separarse, unen por puentes cromosomales a los núcleos de ambas células hijas, impidiendo la división celular. Estas alteraciones han sido específicamente observadas en cánceres bucales (58).

Defectos de puntos de control de mitosis: el objetivo final del ciclo mitótico de la célula es producir dos células genéticamente idénticas a la progenitora. Para cumplir esto, la célula madre debe replicar sus cromosomas exactamente una vez que comenzó la mitosis, y al final de la misma cada célula hija debe recibir sólo una copia de cada cromosoma. Para asegurar que esto ocurra la célula debe coordinar precisamente una serie de eventos a través de puntos de control que detienen el proceso hasta asegurar que se avance correctamente.

Disfunción de telómeros: Anormalidades en la longitud de los telómeros parecen ser uno de las más tempranas y prevalentes alteraciones genéticas adquiridas en el proceso multietápico de transformación maligna. Estos hallazgos soportan un modelo en el cual la disfunción telomérica induce inestabilidad cromosomal como un evento iniciador en varios, quizás en todos, cánceres epiteliales humanos, incluyendo el cáncer bucal (59). Los telómeros determinan el dominio de los cromosomas individuales dentro del núcleo, y protegen a ellos de cambios externos e internos. En células somáticas ciertos cromosomas pueden perder sus telómeros o tener una reducida cantidad de ADN telomérico, y por ello sufrir translocaciones u otras alteraciones estructurales. A causa de esta pérdida y subsecuente recombinación de ADN la célula se detiene en el estadio G2M del ciclo celular (60–62). Si esto continúa en ausencia de la enzima telomerasa, la célula sufre apoptosis. En cambio, si los telómeros son estabilizados debido a la activación de la enzima telomerasa, entonces las células sobrevivirán y se dividirán. Como el número de cromosomas es el doble en cada célula (tetraploidía), la célula no puede dividirse con sólo los dos centrosomas que se necesitan para una división normal, por lo que comienza la amplificación de centrosomas para permitir a la célula dividirse. En este punto, una célula con alteraciones estructurales hará una mitosis multipolar, dando lugar a aneuploidía (56). La mayoría de las células de cánceres humanos tienen mecanismos que compensan el acortamiento de telómeros, principalmente a través de la activación de telomerasa, permitiendo a ellas mantener estables sus telómeros y crecer permanentemente. Aproximadamente el 80 a 90 % de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, incluyendo carcinomas bucales, son positivos para la actividad de telomerasa, y existe una diferencia estadísticamente significativa entre su actividad en cánceres T1 y T2 comparados con cánceres T4. Varias lesiones de leucoplasia poseen actividad de telomerasa, lo que indica que este evento puede ocurrir relativamente pronto después de la iniciación de la carcinogénesis (63).

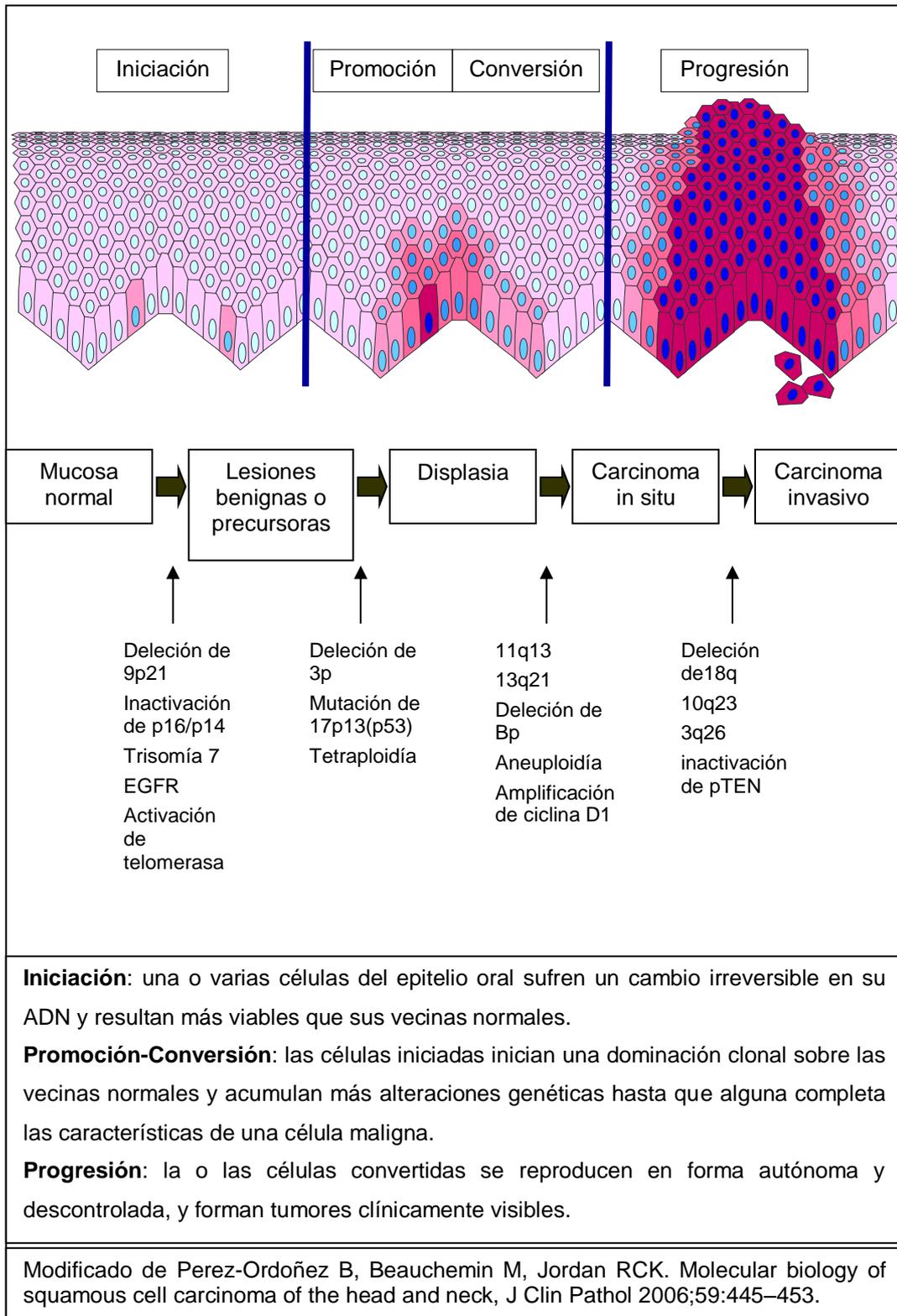
Las alteraciones epigenéticas se refieren a cambios estables en la expresión de genes que no pueden ser considerados como cambios en el código de secuencia del ADN, e incluyen alteraciones globales como hipometilación de ADN, hipoacetilación de cromatina, como también hipo e hipermetilación de genes específicos, y si bien no son mutagénicas pueden afectar la expresión de genes progenitores de tumores a través del silenciamiento transcripcional y a nivel de la modificación post-translacional de proteínas. En ambos niveles, los cambios mencionados afectan tanto la estabilidad como la actividad de proteínas regulatorias claves, incluyendo oncoproteínas y proteínas supresoras de tumores (64–66). Estos eventos epigenéticos se producen virtualmente en cada una de las etapas del cáncer

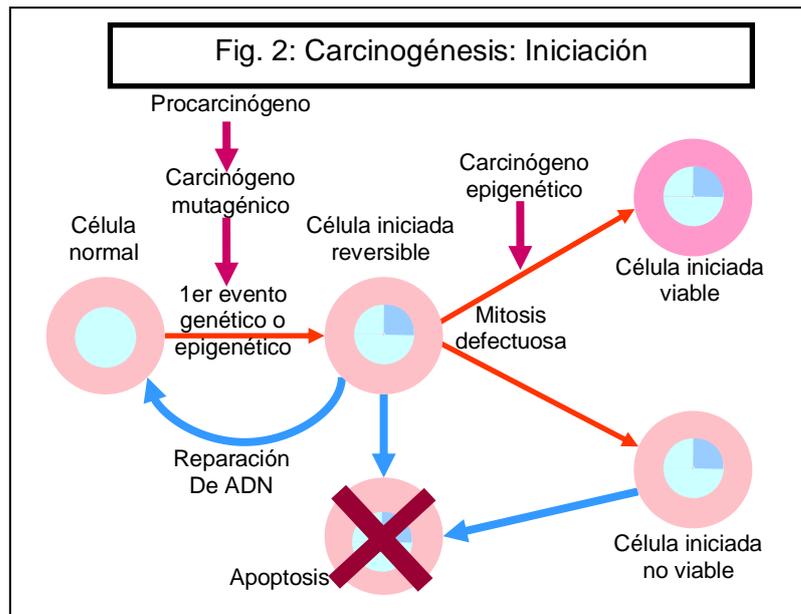
(67). En los cánceres bucales, el tejido adyacente al tumor, histológicamente sano, y el de lesiones premalignas, tienen altos niveles de metilación de varios genes, entre ellos supresores de tumores y detoxificantes de ADN, sugiriendo que la metilación es un evento temprano (68).

Al igual que el proceso de carcinogénesis en todo el organismo, el modelo de carcinogénesis bucal representa una secuencia de cuatro eventos que conducen a la célula normal hasta el cáncer clínico: iniciación, promoción, conversión y progresión (42). El cáncer bucal es uno de los pocos cánceres de los cuales se puede obtener biopsias en todos sus estadios, desde mucosa normal hasta carcinoma invasor, pasando o no por lesiones cancerizables como leucoplasia, fibrosis submucosa y liquen, entre otras, lo que permite definir un modelo de progresión genética de esta enfermedad (45,52) (Fig. 1). Este modelo de progresión molecular de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello demuestra que el tejido con una apariencia normal o benigna, puede también contener cambios genéticos clonales; de manera que los cambios genéticos tempranos no necesariamente se correlacionan con cambios observables en su morfología (50).

La iniciación es el cambio directo e irreversible en el ADN celular. La iniciación tumoral puede involucrar la activación de proto-oncogenes y/o la inactivación de genes de supresión tumoral, lo que confiere a la célula un potencial de malignización. Luego de producido el primer evento genético iniciador, existe la posibilidad para que el organismo repare el daño sufrido en el ADN, lo cual puede prevenir el inicio de la carcinogénesis, Si este proceso de reparación es inefectivo o ausente, o si el tiempo del que se dispone para realizar la reparación disminuye, aumentará la oportunidad para que se establezca irreversiblemente la iniciación de la carcinogénesis, la cual se concreta con la proliferación celular. La iniciación puede ocurrir después de una única y breve exposición a un potente agente iniciador; pero al menos un ciclo mitótico se necesita para que la mutación sea irreversible. Mientras los carcinógenos y varios compuestos pueden dañar el ADN, es la proliferación celular la que convierte esos eventos reversibles en eventos permanentes e irreversibles, ya que no sólo convierte alteraciones a mutaciones, sino que también disminuye el tiempo disponible para que el proceso de reparación de ADN remueva alteraciones del ADN, con subsecuentes errores en la replicación. Una vez producida la mitosis estos errores serán permanentes e irreversibles (Fig. 2).

Fig. 1: Modelo hipotético de carcinogénesis de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

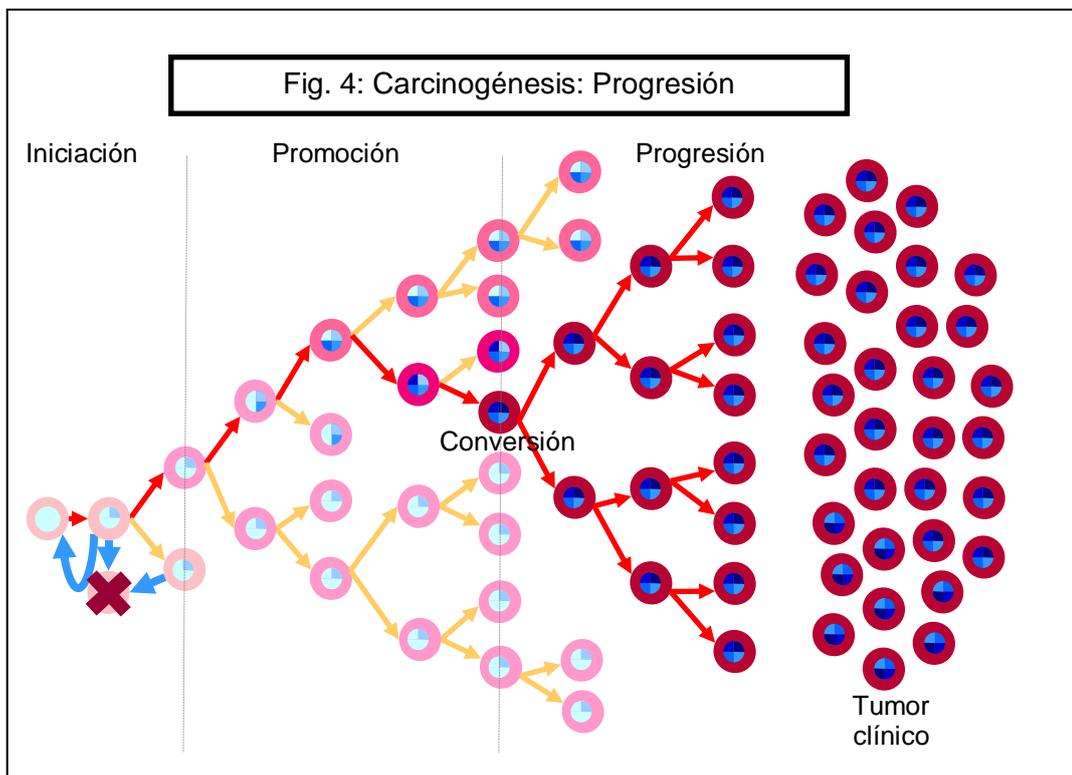




La expresión de la mutación inicial dependerá no sólo de la interacción con otras mutaciones oncogénicas, sino también de los factores que pueden temporariamente cambiar los patrones de expresión génica específica. La promoción tumoral ocurre cuando células iniciadas son selectivamente reproducidas y a partir de ahí se expanden clonalmente. Las células iniciadas son selectivamente reproducidas a través de factores genéticos, propios de dichas células, que influyen la proliferación celular, como crecimiento alterado y resistencia a la citotoxicidad; y también por factores epigenéticos que actúan sobre la expresión génica, como la interacción entre las células tumorales y el estroma, la presión local de O_2 , la disponibilidad de factores de crecimiento, la vascularización, el stress oxidativo del microambiente y otros factores. La promoción tumoral es un proceso gradual que requiere exposición prolongada al agente promotor, ocupa la mayor parte del período de latencia de la carcinogénesis, no requiere eventos genéticos y es parcialmente reversible. Las células iniciadas inician una dominación clonal sobre las vecinas normales y acumulan más alteraciones genéticas hasta que alguna completa las características de una célula maligna, completando la conversión.

Los promotores tumorales son todos los compuestos, incluyendo los carcinógenos iniciadores, que aumentan la formación de tumores y afectan tanto a las células iniciadas como a sus vecinas normales. Algunos promueven la expansión de las células iniciadas por modulación e incremento de la expresión del crecimiento y diferenciación de células iniciadas, estimulando la división celular; mientras otros inducen toxicidad selectivamente a las células no iniciadas del tejido circundante. Cualquiera sea el mecanismo, el resultado es la expansión específica de las células

Una vez que la lesión preneoplásica ha sido transformada en lesión neoplásica, la progresión tumoral es definida como la adquisición progresiva de ciertos atributos de malignidad (capacidad de infiltración, capacidad para producir metástasis, respuesta a hormonas, etc.), que permiten el crecimiento a lesiones clínicamente detectables. Requiere proliferación clonal continuada de las células genotípicamente o fenotípicamente alteradas, que pueden sufrir mutaciones adicionales que conllevan un incremento en la heterogeneidad de la población celular y la adquisición de fenotipos más malignos. El proceso puede estar acelerado por exposición repetida a estímulos carcinogénicos o por presiones de selección ambiental. Las células iniciadas proliferan causando un rápido incremento de tamaño, dependiendo del aporte de factores de crecimiento y de la eficiente remoción de moléculas tóxicas, lo cual viene con un adecuado aporte sanguíneo. En tumores sólidos, inclusive los carcinomas de cabeza y cuello, la difusión eficiente de oxígeno desde los capilares ocurre en un radio de 1 a 2 mm; superados los cuales las células se vuelven anóxicas y mueren. Por ende, incrementos en la masa tumoral de más de 1 a 2 mm dependerán del adecuado aporte sanguíneo a través del desarrollo de nuevos capilares, proceso denominado angiogénesis (69). A medida que el tumor progresa, las células pierden su capacidad de adhesión y producen metástasis por medio de etapas comunes a la mayoría de los tumores: invasión de tejidos normales locales, ingreso y tránsito de células neoplásicas en sistemas linfático y sanguíneo, y establecimiento de crecimientos tumorales secundarios en sitios distantes (70) (Fig. 4).



Factores de riesgo de cáncer bucal

Los múltiples factores de riesgo de cáncer bucal, definidos a través de estudios epidemiológicos, presentan mecanismos de acción que actúan por diferentes vías y en distintas etapas de la carcinogénesis bucal.

Edad

El cáncer bucal es frecuentemente una enfermedad de adultos mayores, y de todos los factores que pueden contribuir al desarrollo de cáncer bucal es el factor que confiere el riesgo más alto (71), y posiblemente el más consistente. Aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer bucal son mayores de 40 o 45 años (6,72–74). El proceso de la oncogénesis precisa como mínimo entre 5-6 mutaciones de los protooncogenes y de los genes supresores tumorales, las cuales sólo aparecen tras las acciones mantenidas de los carcinógenos durante largos períodos de latencia. Como resultado de lo expuesto, se explica que la gran mayoría de los cánceres (97-98%) aparezcan durante la época adulta (75).

La relación entre la mayor incidencia de cáncer bucal en relación al aumento de edad puede deberse presuntamente a la exposición acumulada por largo tiempo a agentes carcinogénicos (tabaco, alcohol, nutrición inadecuada, virus, etc.), a la incorporación de alteraciones genéticas o epigenéticas del ADN mediante procesos dependientes de la replicación celular (aneuploidía, mutaciones, daño oxidativo, acortamiento de telómeros, etc.); como así también a la disminución de la capacidad de reparación del ADN, a la depresión de la inmunovigilancia, y a la pérdida de la homeostasis proliferativa con sobre o sub expresión de proteínas reguladores del ciclo celular (64,71,76,77).

Género

El cáncer bucal ha sido considerado como una enfermedad mucho más frecuente en varones que en mujeres. Esto se ha debido principalmente al mayor consumo de tabaco y alcohol en el pasado por parte de los varones (24). Como esta conducta se ha equiparado con el tiempo, a la vez que ha aumentado el número de cánceres bucales relacionado a VPH, la diferencia entre géneros ha disminuido también a una relación que aproxima cada vez más a 1:1 (78,79), de manera que algunos autores ya no lo consideran un factor de riesgo (80). En países en los que los hábitos de consumo de tabaco y alcohol persisten como propios del género masculino, la relación varón-mujer aumenta a 4:1 (81).

Tabaco

El hábito de fumar tabaco es uno de los principales factores de riesgo conocidos para cáncer bucal. Aquellas personas que fuman presentan un riesgo mayor de padecer cáncer bucal que aquellos que no fuman (4,73,74,82–85). También presentan un mayor riesgo de padecer cáncer bucal los ex-fumadores (86,87). Existe una relación dosis-efecto entre el hábito de fumar y el riesgo de cáncer bucal, que es apreciable tanto en relación al promedio individual de cigarrillos fumados por día, a la cantidad total de años de fumar, y a la cantidad total de cigarrillos fumados durante toda la vida (3,4,73,74,82,85,86,88–90). Para los ex-fumadores el riesgo de padecer cáncer bucal disminuye a partir del momento del abandono del hábito, y se equipara al riesgo de los no fumadores aproximadamente diez años después (4,73,85,88). El tabaco sin humo ha sido clasificado por la OMS como carcinogénico para humanos (91). Algunos estudios han caracterizado al tabaco no fumado como un factor etiológico en el desarrollo de cáncer bucal y de esófago (92,93). Los no fumadores que respiran el humo de tabaco ambiental inhalan los mismos carcinógenos que los fumadores activos, como también otros componentes tóxicos, que están presentes en el humo de tabaco de segunda mano, si bien a mucho menores dosis (94). Existe evidencia suficiente que el tabaquismo pasivo causa cáncer de pulmón y otros órganos en humanos (95–97), incluyendo cavidad bucal (98). A pesar de las dificultades epidemiológicas por la baja prevalencia, el consumo de tabaco parental (maternal/ paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico (75,99).

La exposición prolongada y constante a compuestos del humo del tabaco en fumadores y fumadores pasivos puede llevar a los múltiples cambios genéticos que se necesitan para causar cáncer. El aumento del riesgo de cáncer en relación con la duración del hábito de fumar y con la acumulación de dosis consumida es consistente con el modelo multietápico, dado que existe una mayor probabilidad para que ocurran los múltiples eventos genéticos necesarios para el desarrollo neoplásico con una larga historia de fumar. De igual forma, el riesgo de cáncer en ex-fumadores disminuye a medida que aumenta el tiempo de abandono del hábito. Cuando los eventos genéticos que se necesitan para el desarrollo neoplásico no ocurren debido a la ausencia de exposición, el riesgo de cáncer disminuye (42).

El humo de tabaco es una mezcla compleja que contiene más de 4000 sustancias químicas. Al menos 200 son tóxicas en humanos o en animales de laboratorio, y más de 50 han sido identificados como carcinógenos conocidos, probables o posibles para el ser humano (100). La actividad carcinogénica total del humo del tabaco refleja la combinación de iniciadores, promotores y compuestos que activan la proliferación celular. Los compuestos del tabaco, y más específicamente los

carcinógenos humanos que se encuentran en el humo del tabaco, no pueden ser clasificados rígidamente por sus acciones en el modelo multietápico, ya que pueden interactuar con otros carcinógenos o con otras sustancias no carcinogénicas para producir múltiples efectos. El daño causado por algunos carcinógenos puede ser más peligroso en la presencia de otros carcinógenos, provenientes del tabaco o de otras exposiciones ambientales; o pueden interferir en sus efectos. La clasificación de los compuestos carcinogénicos del humo del tabaco según su acción iniciadora o promotora está originalmente derivada de estudios experimentales en animales. Sin embargo los carcinógenos del tabaco, iniciadores o promotores, no están limitados a sus acciones en las etapas de iniciación y promoción respectivamente; puesto que contribuyen al desarrollo de eventos genéticos a través de todo el proceso de carcinogénesis (42,101).

Los químicos carcinogénicos en el humo del tabaco pueden ejercer su efecto sin necesidad de modificación previa, como el níquel o sustancias radioactivas, o más comúnmente ser primero metabolizado a un metabolito carcinogénico activo. Sin embargo, algunos de los metabolitos intermedios originados son muy reactivos, y antes de ser metabolizados pueden reaccionar con el ADN, formando enlaces covalentes denominados aductos. Las células tienen sistemas para reparar el daño ocasionado en los ácidos nucleicos por estos enlaces covalentes y restituyen la estructura normal molecular al ADN. Estos sistemas no son completamente eficientes, escapando algunos enlaces covalentes a la reparación; y la persistencia del daño en el ADN genera errores en la codificación del ARN (75). Virtualmente todos los carcinógenos conocidos en el humo del tabaco requieren activación metabólica para unirse al ADN (102).

El humo del tabaco posee la propiedad de intervenir en todas y cada una de las etapas de la carcinogénesis bucal. El principal efecto sobre la carcinogénesis lo realiza la nicotina presente en el tabaco, ya que la dependencia que ella genera provee el nexo a través del cual los fumadores, y también los fumadores pasivos, son repetidamente expuestos a elementos carcinogénicos y genotóxicos asociados con el consumo de tabaco (102). Esta exposición repetida y prolongada provee el tiempo y la cantidad de exposiciones a carcinógenos que son necesarios para que se produzca la carcinogénesis multietápica. Durante la etapa de iniciación y en el proceso de conversión, los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco pueden producir eventos genéticos por formación de aductos de ADN y la consecuente sustitución de bases durante la replicación. Este mecanismo de mutaciones simples del ADN puede afectar varios genes, como por ejemplo el p53, y deriva en pérdida de heterocigosidad y de función de dicho gen. Asimismo, las nitrosaminas específicas del

tabaco pueden generar hipermetilación del ADN, y desencadenar por dicho mecanismo mutaciones simples durante la replicación. Esta mutación puede activar oncogenes del grupo RAS o inactivar genes supresores tumorales como el p53. Otras mutaciones similares inducen el proceso de la oncogénesis, incluyendo pérdidas de heterocigosidad; alteraciones epigenéticas de microsatélites; mutaciones del BCL 2; amplificación del MY2; inactivaciones de los genes supresores tumorales del RB, p16 y FHIT; expresión de la actividad telomerasa; etc. Las mismas especies electrofílicas también pueden reaccionar con proteínas celulares, interfiriendo con la función de las mismas por mecanismos epigenéticos postranscripcionales (103).

Fumar involuntaria o pasivamente es la exposición al humo de tabaco de segunda mano, también referido como humo de tabaco ambiental, el cual es una mezcla de la corriente principal exhalada por el fumador y de la corriente secundaria desprendida del cigarrillo humeante o de otro dispositivo para fumar, diluida con el aire del ambiente. Los no fumadores que respiran el humo de tabaco ambiental inhalan los mismos carcinógenos que los fumadores activos, como también otros componentes tóxicos, que están presentes en el humo de tabaco de segunda mano, si bien a mucho menores dosis (94). Diversos tipos de cáncer de tejidos no expuestos directamente al humo del tabaco pueden estar relacionados con fumar pasivamente, debido al aumento de aductos de ADN y proteínas en no fumadores expuestos al humo de tabaco ambiental (96). Un ejemplo de ello es que el riesgo de padecer una neoplasia de cuello de útero se incrementa con el hábito de fumar del esposo (97).

La importancia de la exposición parental al humo del tabaco en el riesgo de cáncer ha sido detalladamente descrita por Ferrís-Tortajada y col. (75). Los carcinógenos del tabaco penetran al organismo a través de las mucosas respiratoria y digestiva y por vía sanguínea llegan a todos los tejidos, e impregnan y afectan a todas las células del organismo, incluidas las germinales. En ellas pueden ocasionar lesiones genéticas precigóticas que favorecerían el desarrollo de cánceres en sus descendientes. Intrauterinamente el feto, desde el momento de la concepción o fecundación, también está expuesto a las acciones mutagénicas y cancerígenas de los carcinógenos del tabaco. Existen tres mecanismos de acción transplacentaria de los carcinógenos del tabaco: a) lesión directa sobre el ADN de las células fetales, activando los oncogenes o inactivando los dos genes supresores tumorales; en ambos casos el cáncer se desarrollará precozmente en los primeros meses o años de vida; b) lesión sobre las estructuras tisulares fetales, convirtiendo a uno o varios tejidos orgánicos en más vulnerables a los cancerígenos en épocas posteriores de la vida; y c) delecionando sólo un gen supresor tumoral fetal, convirtiendo a dicha célula y a los tejidos derivados en más susceptibles ante los efectos de los agentes cancerígenos.

En los dos últimos apartados, los cánceres se desarrollarán tanto en la época pediátrica como en la adulta. El periodo postnatal es más susceptible a los carcinógenos del tabaco por las siguientes razones basadas en el conocimiento actual de los procesos multisequenciales de la oncogénesis: a) mayor frecuencia de división celular generada por la hiperplasia celular, resultando en una elevada tasa de fijación de mutaciones por el menor tiempo para reparar el ADN y la mayor probabilidad de expansión clonal de las células mutadas; b) menor actividad cuantitativa y cualitativa de los procesos reparadores de las mutaciones del ADN, siendo especialmente destacado en el sistema nervioso central; c) inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos de metabolización-detoxificación-eliminación de los carcinógenos; d) hipofuncionalidad de la mayoría de componentes de los sistemas de inmunovigilancia antitumoral y antiinfecciosa; e) inmadurez orgánica y funcional del sistema endocrino-hormonal ante la posibilidad de incrementar las neoplasias hormonodependientes en la vida adulta; f) inducción de anomalías en el desarrollo que favorecen la aparición de tumores en épocas posteriores; y g) mayores necesidades metabólicas-energéticas derivadas del crecimiento y desarrollo infantil, condicionando que por unidad de peso respiran más aire contaminado por los carcinógenos del humo tabáquico. Todos estos procesos están más acusados durante los primeros años de vida, pero aún persisten en la segunda década de vida. La relativa baja prevalencia de los cánceres pediátricos constituye un inconveniente para obtener resultados estadísticamente significativos entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico. A pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (maternal/ paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no-hodgkinianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing.

Alcohol

El consumo de alcohol se refiere específicamente al consumo de alcohol etílico o etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), a pesar de que existen otros alcoholes, como el metanol. En el contexto de los factores de riesgo de cáncer bucal los términos etanol y alcohol se utilizan como sinónimos, y el término bebidas alcohólicas significa productos que contienen etanol, y alcohólicos o consumidores de alcohol se refiere a quienes consumen bebidas con etanol.

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido reconocido como uno de los principales factores de riesgo de cáncer bucal (104). Este hábito genera en los bebedores un riesgo aumentado de presentar cáncer bucal, afectando inclusive a ex bebedores (74,84,85). El consumo de bebidas alcohólicas genera un aumento del

riesgo de padecer cáncer bucal con una relación dosis efecto, cualquiera sea la unidad en que se haya medido el consumo (4,73,74,84,88,105–107). Esta relación dosis-efecto se observa asimismo cuando se evalúa la cantidad de años de duración del hábito de beber alcohol (85), o la exposición acumulada al alcohol (90). Entre los 3 y 7 años de haber abandonado el hábito de beber alcohol, el riesgo de cáncer bucal desciende, luego de lo cual no registra variaciones significativas (85). La duración del consumo de alcohol y la cantidad de alcohol consumido son factores más importantes que el tipo de bebida consumida, lo que sugiere claramente que el principal carcinógeno presente en las bebidas alcohólicas es el propio alcohol (108,109). La elevada cantidad de alcohol en algunos colutorios, así como el hecho de que permanecen en contacto con la mucosa oral durante más tiempo que una bebida alcohólica, puede hacer pensar en un efecto nocivo a partir de un mecanismo local (110). Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre el efecto de los colutorios con alcohol sobre el riesgo de cáncer bucal no pudieron determinar una asociación, por lo que actualmente y con los datos disponibles, no se ha podido establecer una relación causal entre el uso de colutorios con alcohol y el desarrollo de cáncer bucal (111).

Tras la ingesta de una bebida alcohólica, el etanol que forma parte de la misma es absorbido fundamentalmente a nivel del intestino delgado, y en menor proporción en el intestino grueso y en el estómago, llegando por vía portal al hígado y rápidamente transportado por la circulación a otros órganos, incluyendo el tracto digestivo. Debido a su solubilidad en agua, los niveles de etanol en saliva y en el contenido del intestino son iguales a los existentes en sangre y en hígado. La eliminación por exhalación pulmonar y por excreción urinaria es mínima. El metabolismo del etanol se desarrolla en su mayor parte en el hígado. Dicho metabolismo se divide en dos etapas: la primera, consistente en la oxidación del etanol en acetaldehído, puede ser realizada por tres vías, la vía de la alcohol deshidrogenasa (ADH), la vía microsomal hepática y la vía catalasa. La segunda etapa se caracteriza por la oxidación del acetaldehído obtenido anteriormente a acetato a través de la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) impidiendo la actividad tóxica del primer metabolito. El acetato es posteriormente oxidado, resultando dióxido de carbono, ácidos grasos y agua. Al igual que ocurre en el hígado, el metabolismo del etanol en la cavidad oral se caracteriza por una primera oxidación que lo transforma en acetaldehído a través de la ADH presente tanto en la microflora oral como en las células de la mucosa oral, así como a través del citocromo P450 E1 inducido por el etanol. Posteriormente el acetaldehído sufrirá una segunda oxidación vía ALDH, que lo transformará en acetato. Por tanto la acumulación de acetaldehído puede deberse a un aumento en la actividad de la ADH de la microflora oral, la ADH de las células de la

mucosa oral y del citocromo P4502E1 o a una disminución de la actividad de la ALDH. Esto resulta en elevadas concentraciones de acetaldehído carcinogénico a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El grueso del metabolismo del alcohol es llevado a cabo en el hígado, pero se ha demostrado el metabolismo del mismo por ADH en mucosas gástrica, esofágica y oral, al igual que la actividad de la ALDH. Llamativamente, la actividad de la ALDH oral es menor que la actividad de la ADH oral, y en comparación con el hígado, la detoxificación del acetaldehído por microorganismos y por las membranas mucosas es limitada, lo cual podría llevar a una acumulación de acetaldehído en tejidos orales (109,112,113).

En la teoría multietápica de la carcinogénesis bucal, el consumo de alcohol ha sido a menudo tenido en cuenta como un co-carcinógeno, facilitando la iniciación tumoral o actuando como un promotor tumoral más que como un iniciador tumoral (108,114). Los estudios experimentales han mostrado que el etanol puro no es en sí mismo carcinogénico, clastogénico o mutagénico. Sin embargo, la mayoría de los estudios epidemiológicos confirman que el alcohol tiene un efecto independiente en el incremento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello, fundamentalmente en lengua y piso de boca. Existe creciente evidencia que el acetaldehído más que el alcohol mismo es responsable para los efectos confirmados (115).

Se han propuesto distintas hipótesis que tratan de explicar la manera en la que el etanol o su metabolito acetaldehído actuarían como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer oral. De acuerdo a los criterios expuestos por Figuero-Ruiz y col. estos efectos pueden clasificarse como locales o sistémicos (112).

La mucosa oral presenta distintos niveles de permeabilidad en las distintas zonas de la cavidad bucal, siendo las zonas no queratinizadas las más permeables (piso de boca, bordes de lengua y mucosa yugal) (116). Se ha sugerido que el alcohol puede incrementar la penetración de otros carcinógenos a través de la mucosa oral, por el incremento en su permeabilidad. Este aumento de la permeabilidad puede obedecer a dos fenómenos: atrofia epitelial y efecto solvente sobre la membrana fosfolipídica celular. Tanto en estudios experimentales sobre animales como en estudios de tejidos humanos, el consumo crónico de alcohol produce atrofia epitelial en la mucosa oral. Esta atrofia no se observa sólo en los tejidos expuestos directamente al alcohol, lo que sugiere que dicha atrofia obedece a un mecanismo sistémico. La disminución del espesor del epitelio de la mucosa oral facilitaría pues, la penetración de carcinógenos hacia la capa basal del mismo, en donde se ubican las células con capacidad mitótica, y por lo tanto más susceptibles a la acción de los mismos. La otra vía por la cual el alcohol puede afectar la mucosa oral es a través de un efecto directo del etanol en la membrana celular fosfolipídica. Al estar expuesta al

alcohol, el efecto solvente de éste haría perder componentes a la membrana celular, haciéndola considerablemente más permeable, y permitiendo una penetración incrementada de carcinógenos a través de la mucosa oral, Este mecanismo ha sido reproducido en estudios sobre animales, en los que el etanol permitió el mayor paso de nitrosornicotina a través de mucosas no queratinizadas, especialmente la de piso de boca (108,109).

La atrofia que produce el etanol en mucosa oral está asociada a un aumento de la regeneración celular, lo que supone un incremento en la susceptibilidad de dicho tejido frente a otros carcinógenos químicos. Este estado de hiperproliferación podría constituir el primer paso en la génesis del cáncer oral debido a que las células en continuo estado de replicación presentan la posibilidad de acumular mayores errores que podrían dar lugar a la aparición de mutaciones, e incluso debido a que las células en esa fase son más susceptibles a la acción de otros carcinógenos que podrían atravesar su membrana y generar daños irreversibles (108,109,112)

El incremento en la permeabilidad de la mucosa oral no es suficiente para explicar el mayor riesgo de desarrollo de cáncer oral en personas bebedoras. Esto ha determinado la búsqueda de otros mecanismos asociados al consumo de etanol. La Agencia Internacional para la Investigación y el Cáncer (IARC) ha establecido que existe suficiente evidencia para identificar al acetaldehído como carcinógeno en animales, siendo posiblemente carcinógeno para humanos (104). Distintos estudios se han centrado en identificar los efectos del acetaldehído encontrando que en cultivos celulares a corto plazo causa mutaciones y otros daños a nivel del ADN; *in vitro* forma compuestos con el ADN e *in vivo* inicia la transformación de células de riñón de rata e inhibe la reparación del ADN; parece ser un carcinógeno del tracto nasal cuando es inhalado por roedores en laboratorio; interfiere en la síntesis y reparación del ADN, y consecuentemente en el desarrollo de tumores; induce intercambios en las cromátidas hermanas; produce mutaciones puntuales en genes; inhibe la O⁶metilguanitransferasa, enzima encargada de reparar los daños causados por agentes alquilantes. El enlace covalente con el ADN y la formación de aductos estables es un mecanismo por el cual el acetaldehído puede desencadenar errores de replicación en oncogenes o en genes supresores de tumores, y también conformar neoantígenos que determinan la producción de anticuerpos, estimulando el sistema inmune e induciendo una respuesta inmune citotóxica (113,115). Los niveles deprimidos de ácido fólico en alcohólicos pueden ser parcialmente debido al acetaldehído, que puede catabolizarlo. El folato es una sustancia fundamental para los proceso de transmetilación en el cuerpo humano. La disminución de folato conduce a una hipometilación del ADN que ha sido observada en modelos de cáncer experimental y en cáncer humano (112). También

puede alterar por distintas vías los patrones de metilación del ADN, produciendo hipometilación de los mismos, lo que permitiría la expresión de genes que promueven el crecimiento celular (117).

Por tanto, debido al importante papel que parece jugar el acetaldehído en el desarrollo del cáncer oral se considera que todas aquellas situaciones que determinen una acumulación del mismo, bien por un aumento en su producción o por una disminución en su eliminación, suponen un mayor riesgo. La transformación de etanol a acetaldehído puede verse influenciada por factores ambientales (microflora oral) y susceptibilidad genética. Dicha susceptibilidad se basa en la existencia de polimorfismos genéticos para las enzimas encargadas de metabolizar tanto el etanol como el acetaldehído, de tal modo que aquellos sujetos con “alelos susceptibles” presentarán una alteración en su función, conduciendo por este camino a una acumulación en la producción de acetaldehído (112).

Existen numerosas ADH microbianas. Bajo condiciones anaeróbicas los microbios son capaces de producir energía a partir de la glucosa a través de la fermentación alcohólica, por la que la glucosa se transforma primero en acetaldehído y luego en etanol. Bajo condiciones aeróbicas o microaeróbicas la reacción puede ser en sentido opuesto con el acetaldehído como producto final. Evidencias epidemiológicas, genéticas y bioquímicas más recientes soportan fuertemente la visión que el acetaldehído producido por la microflora normal es un carcinógeno local en humanos (113). Homann ha demostrado la producción de cantidades considerables de acetaldehído durante el consumo social de alcohol, de tal modo que el etanol parece incrementar la producción bacteriana de acetaldehído de forma dosis dependiente, y en bebedores fuertes, a partir de cantidades superiores a 40 gramos de etanol al día. Este autor ha demostrado que los sujetos con tendencia a la flora aeróbica (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Stomatococcus spp.*, hongos *Candida*) presentan una mayor producción de acetaldehído salival (118,119). La ingesta de alcohol disminuye la secreción salival e influencia la composición bacteriana, resultando entre otros cambios un incremento en la proporción de *Neisseria* en cavidad bucal, las que a su vez presentan una capacidad de transformar etanol en acetaldehído hasta 100 veces mayor que otros géneros bacterianos estudiados (120). En esta misma línea de investigación Homann ha encontrado una asociación entre los bajos niveles de higiene oral frecuentemente presentes en los sujetos alcohólicos y un sobrecrecimiento bacteriano, lo que repercutiría en una mayor concentración de acetaldehído salival por esta vía (119). El acetaldehído disuelto en la saliva es distribuido por todo el tracto gastrointestinal

superior actuando sobre la mucosa que lo recubre. Esto explicaría el aumento del riesgo de cáncer oral en pacientes alcohólicos con mala salud oral.

El etanol es capaz de atravesar las membranas celulares por simple difusión y esto permite que la actividad ADH de las células epiteliales orales lo transforme en acetaldehído que se acumulará intracelularmente, ejerciendo sus efectos sobre el ADN epitelial. La ADH que se encuentra en las células de la mucosa oral presenta una menor afinidad por el etanol que la ADH hepática, lo que implica que va a contribuir en pequeña medida al metabolismo del etanol. El complejo *ADH* humano presenta cinco genes, *ADH1*, *ADH2*, *ADH3*, *ADH4* y *ADH5*. Los polimorfismos de *ADH2* y *ADH3* resultan en niveles elevados de acetaldehído. Mientras el alelo *ADH2* 2 codifica para una enzima que es aproximadamente 40 veces más activa comparada con la enzima codificada por el alelo *ADH2* 1, el alelo *ADH3* 1 codifica para una ADH dos veces y media más activa que la codificada por el alelo *ADH3* 2 (115). Esto implicaría una mayor acumulación de acetaldehído, planteándose la hipótesis de que los sujetos que son homocigotos para los alelos *ADH3* 1-1 y *ADH2* 2-2 presentan un mayor riesgo de cáncer inducido por el alcohol. A pesar de que los resultados de diversos estudios son contradictorios, es importante tener en cuenta que las diferencias en cuanto al riesgo genético para los alelos de *ADH3* y *ADH2* sólo adquieren importancia para exposiciones crónicas a elevadas cantidades de etanol (112,121).

El citocromo P4502E1 (CYP2E1) se encuentra localizado en el retículo endoplásmico liso, y participa en la oxidación del etanol cuando los niveles de este son superiores a 50-80 mg/dl. Se conocen dos polimorfismos genéticos para este citocromo: Rsa/Pst I, con dos alelos: c1 y c2; y el polimorfismo en DraI, con los alelos D y C (59). Varios estudios sugieren que los alelos variantes c2 y C están asociados con un aumento de la actividad enzimática del citocromo P4502E1, lo que implicaría una mayor acumulación de acetaldehído en el interior de las células epiteliales de la cavidad oral incrementando el riesgo de desarrollo de cáncer oral (112).

La segunda vía a través de la cual el acetaldehído puede acumularse a nivel de la cavidad oral, es como consecuencia de una disminución en su eliminación. Para que el acetaldehído sea transformado a acetato es necesaria la actuación de la enzima aldehído deshidrogenasa. De este modo, cualquier alteración a nivel de esta enzima supondrá un incremento en la acumulación de acetaldehído. La actividad de ADH y ALDH ha sido demostrada en la mucosa oral, siendo la actividad de ALDH mucho menor que la de ADH. Esto sugiere la posibilidad que se acumule más acetaldehído en los tejidos orales (108). Al igual que ocurría con ADH, las alteraciones en la actividad enzimática de la ALDH se encuentran asociadas a las distintas isoformas de la misma. La ALDH es una proteína ubicada en las mitocondrias, de la

cual se conocen dos isoenzimas: ALDH1 y ALDH2. El alelo *ALDH2* codifica enzimas con baja afinidad por el acetaldehído y por ende inactivas, lo que hace que los individuos homocigotas para el alelo *ALDH2* sean incapaces de metabolizarlo y acumulen elevados niveles de acetaldehído intracelular, con mayor tiempo de exposición al mismo, y mucho más aún si poseen ADH de metabolización rápida (112). Esta constitución genética, que genera incapacidad de detoxificar el acetaldehído, aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe y esófago (115).

El etanol produce alteraciones morfológicas y funcionales en glándulas salivales, como degeneración de su inervación autónoma, infiltración grasa de las mismas, y atrofia glandular. Como consecuencia de esto se produce una reducción del flujo salival, una disminución del lavado de la superficie mucosa, y consecuentemente una acumulación de carcinógenos y una mayor exposición de la mucosa oral a los mismos, incrementando el riesgo de cáncer oral (108,112).

Los efectos sistémicos del etanol pueden considerarse en dos categorías: directos e indirectos. Dentro de los efectos sistémicos directos los más importantes son los que produce el etanol a nivel del hígado, aunque algunos pueden presentarse localmente en mucosa oral.

El aumento de los niveles de etanol en el hígado produce dos efectos que afectan el metabolismo hepático. Por un lado el daño hepático que sufren los bebedores crónicos limita la capacidad metabólica del hígado. Por el otro, todas las funciones hepáticas se van a centrar en la transformación metabólica del etanol, lo cual va a originar una alteración en el metabolismo del resto de sustancias. Esto determina que se va a impedir la detoxificación de determinados compuestos carcinogénicos, con un aumento en el tiempo de exposición a los mismos. En cuanto al aprovechamiento de los nutrientes también estará alterado, debido a que las vías metabólicas estarán ocupadas en la transformación del etanol y se impide su correcto metabolismo (108,112).

Una de las mayores alteraciones causadas por el etanol es la interferencia en el metabolismo de la vitamina A. La vitamina A y sus derivados sintéticos constituyen los retinoides, involucrados en distintas funciones biológicas tales como regular el ciclo celular, crecimiento, diferenciación y apoptosis de una amplia variedad de células. Entre algunas de sus funciones está la activación de factores de transcripción de una serie de genes de supresión tumoral. La disminución de vitamina A por alteración en su metabolismo y activación interfiere en la señal de transducción de estos genes, resultando en proliferación celular y potencialmente transformación maligna (115). Para que los retinoides puedan ejercer sus funciones se requiere una conversión

enzimática del retinol (vitamina A) a un ligando activo (ácido retinoico) que será capaz de unirse a los receptores de ácido retinoico localizados en el núcleo celular, controlando la expresión de los genes que median sus efectos. El etanol es un inhibidor competitivo del metabolismo del retinol, debido a que la misma enzima (ADH) se encarga de catalizar dos reacciones, por lo que se va a producir una acumulación de retinol, a expensas de la disminución de ácido retinoico. A su vez, el primer metabolito del etanol, el acetaldehído, también es capaz de inhibir la generación de ácido retinoico (112). Se ha observado que el consumo crónico de alcohol disminuye las concentraciones de retinol y ácido retinoico en el hígado debido a una movilización incrementada de ésteres de retinol desde el hígado a los tejidos periféricos, y también a un catabolismo incrementado de retinol y ácido retinoico inducida por el consumo crónico de alcohol. Al disminuir la concentración hepática de retinol disminuye su metabolización a ácido retinoico, lo que genera un déficit de este último a nivel sistémico (117).

El abuso crónico de alcohol está frecuentemente relacionado con la falta de una alimentación sana y equilibrada, y con elevada tendencia al vómito; y por ende con un claro déficit nutricional que supone un estado de debilidad general del organismo, con mayor riesgo de cualquier patología. Esta dieta inadecuada incluye muchas veces una ingesta deficiente de frutas, vegetales, minerales (zinc, selenio) y vitaminas (ácido fólico, riboflavina, retinol, ácido ascórbico, alfa tocoferol) protectores de cáncer. La depresión del sistema inmune asociada al consumo crónico de etanol contribuye a agravar esta situación (108,113).

Virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de virus de doble cadena de ADN que pueden infectar células epiteliales. Actualmente, cerca de 150 tipos diferentes de VPH han sido reconocidos, de los cuales 120 han sido totalmente secuenciados. Los tipos de VPH de mucosa oral encontrados frecuentemente en lesiones cancerosas y potencialmente malignas han sido designados como de alto riesgo, e incluyen a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82. Los distintos subtipos de VPH poseen, entre otros, genes denominados E5, E6 y E7. Estos genes tienen múltiples efectos sobre el ADN y sobre otras estructuras de las células epiteliales de la mucosa oral una vez que el virus ha penetrado en ellas. E6 principalmente se une al gen p53, que es supresor de tumores, y lo inactiva, generando tolerancia a errores en el ADN. E7 se une al gen supresor pRB, causando una pérdida de control sobre el ciclo celular lo que resulta en proliferación continua. E5 interactúa con receptores de factores de crecimiento celular, permitiendo una

proliferación continua del queratinocito y retrasando la diferenciación celular. Estas interacciones inhiben la apoptosis en células infectadas, permitiéndoles sobrevivir y crecer continuamente (122,123), y se producirían por efecto del VPH desde estadios tempranos de la carcinogénesis bucal (124).

La evidencia aportada por series de casos, estudios de casos y controles y estudios de cohortes indican que algunos subtipos de VPH aumenta el riesgo de cánceres del tracto aerodigestivo superior, incluyendo la cavidad bucal (125). El VPH 16 es el genotipo más frecuente en las lesiones malignas de cavidad bucal (126), pero otros genotipos como VPH 6 y VPH 11 pueden ser también encontrados en una parte menor de estos cánceres, implicando que los genotipos de VPH de bajo riesgo no son totalmente benignos en mucosa oral (127). En cavidad bucal las lesiones malignas y desórdenes potencialmente malignos (DPM) producidas o sobreinfectadas por VPH suelen presentar un aspecto clínico característico, como lesiones blancas, brillantes, planas y extendidas en superficie, con parches o placas ligeramente elevados y con o sin halo eritematoso, o como lesiones de mucosa bucal blancas, extendidas en superficie y francamente verrugosas (128).

Factores dentarios

En las últimas décadas relativamente escasos estudios han profundizado en la relación entre cáncer bucal y factores dentarios, con una gran diversidad en la cantidad de variables dentarias estudiadas y escasa concordancia en la forma de medir las variables de estudios. Entre las variables dentarias estudiadas a través de estudios multivariados ajustados al menos para tabaco y alcohol, y que han señalado a alguna de ellas como factor de riesgo independiente para cáncer bucal, se encuentran las siguientes: condición general de la boca, higiene bucal, sangrado gingival, tártaro dental, frecuencia de control dental, frecuencia de cepillado dental, dientes perdidos, dientes defectuosos, prótesis y prótesis desadaptadas, y traumatismo crónico de la mucosa oral (TCMO) (73,74,86,90,110,129–138). De estas variables, las más consistentes son las que se relacionan con una historia de higiene bucal pobre, fundamentalmente la frecuencia de cepillado menor a una vez por día y el número de dientes perdidos. La enfermedad periodontal, evaluada a través de la pérdida de inserción, ha sido reportada también como un factor de riesgo independiente para cáncer bucal (139–141). Varios casos en humanos son descriptos como un cáncer bucal en bocas sépticas o en el sitio de trauma crónico por un diente roto, un gancho de prótesis o una prótesis defectuosa (142). Los estudios epidemiológicos que inicialmente abordaron dicha relación fueron insuficientes en el número de casos y/o en el control de factores confundentes, lo que no permitió

establecer con confianza ninguna asociación (143). Sin embargo, más recientemente, un estudio demostró relación estadísticamente significativa entre cáncer bucal y TCMO (138).

Dada la gran variedad de factores dentarios estudiados y a sus interrelaciones resulta complicado establecer un mecanismo de acción común y directo sobre la carcinogénesis bucal. Resulta importante destacar que de las variables estudiadas las más consistentes son las que se relacionan con una historia de higiene bucal pobre, fundamentalmente la frecuencia de cepillado menor a una vez por día y el número de dientes perdidos. Para explicar la relación entre éstas variables han sido propuestas diversas hipótesis, muchas veces complementarias.

Los individuos que no realizan controles dentales regulares tienen significativamente peor higiene oral, y esta higiene bucal defectuosa o con una frecuencia menor a una vez por día permite la acumulación de grandes cantidades de placa bacteriana, lo que en forma crónica trae aparejado caries y enfermedad periodontal, con el consecuente estado dental deficiente por pérdida de elementos dentarios o presencia de dientes defectuosos (137). En individuos fumadores y bebedores fuertes, que frecuentemente reúnen estas características de su estado bucal, la conversión enzimática del etanol por parte de la microflora oral produce un incremento de hasta el doble en la producción de acetaldehído altamente carcinogénico (118). El análisis bacteriano reveló que las bacterias gram positivas (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus alfa-hemolíticos*, *Corynebacterium spp*, *Stomatococcus spp*) y los hongos (*Candida*) estuvieron asociados con producción aumentada de acetaldehído, fundamentalmente entre fumadores y bebedores fuertes de alcohol (119). Bacterias del género *Neisseria* aisladas de cavidad bucal presentan una capacidad de transformar etanol en acetaldehído hasta 100 veces mayor que otros géneros bacterianos estudiados. Es más la ingesta de alcohol influencia la composición bacteriana, resultando en un incremento en la proporción de *Neisseria*. Si bien *Neisseria* se presenta en la microflora oral generalmente como no patogénica, estos hallazgos sugieren que este microbio puede ser una fuente regional de acetaldehído carcinogénico y por ende tener un rol importante en la carcinogénesis relacionada a alcohol en humanos (120). El incremento local de acetaldehído salival producido por los microbios debido al etanol entre fumadores y bebedores fuertes podría ser la explicación biológica para el efecto carcinogénico sinérgico del tabaco y del alcohol observado sobre el tracto gastrointestinal. Las mujeres tienen generalmente mejor higiene que los varones, lo que podría explicar la menor incidencia de cáncer bucal en mujeres (137). Otro mecanismo posible es que determinadas bacterias presentes en la placa dental, como *Streptococcus anginosus*,

puedan infectar la mucosa oral y esta infección pueda conducir a través de mediadores inflamatorios a tasas incrementadas de daño oxidativo de ADN, resultando en carcinogénesis del tejido infectado (144). Por último, en pacientes con enfermedad periodontal se ha detectado la presencia de VPH en forma significativa, indicando que la bolsa periodontal puede constituirse en un reservorio de VPH y punto de entrada del mismo al epitelio. El VPH latente en el tejido periodontal podría reactivarse inducido por la inflamación crónica del periodonto (145).

La pérdida de dientes, junto con la presencia de dientes y prótesis removibles defectuosos, es un indicador de una historia crónica de pobre higiene oral, lo que significa que durante muchos años el paciente puede haber estado sufriendo los efectos de la higiene oral deficiente arriba mencionados. Pero además de esto, la pérdida dentaria múltiple implica generalmente una serie de cambios en la cavidad bucal, como por ejemplo presencia de diastemas, dientes extruidos, palatinizados, lingualizados o vestibulizados; y que junto a dientes con caries macropenetrantes, fracturados o con restauraciones rugosas o filosas, a prótesis defectuosas y a hábitos parafuncionales de deglución, mordisqueamiento o succión, aumentan la irritación de la mucosa oral en forma crónica, pudiendo producir lesiones por traumatismo intraoral crónico (146).

En experimentos animales de carcinogénesis química, la traumatización repetida de la mucosa localiza el sitio en el cual el tumor aparece, incrementa la frecuencia y grado de malignidad y reduce el período de latencia (147–149). A pesar de estas evidencias, es poco lo que se conoce sobre los procesos patogénicos que relacionan el traumatismo intraoral crónico con la carcinogénesis bucal. El traumatismo crónico intraoral genera una serie de cambios en la mucosa oral según su duración e intensidad. Los efectos pueden variar desde una respuesta hiperproliferativa epitelial si el estímulo es más suave (queratosis reaccional) a distintos niveles de pérdida de tejidos (atrofia, erosión, úlcera) si es más intenso y duradero, a veces acompañados de procesos hiperproliferativos del corion (hiperplasias fibrosas reaccionales) (146). Uno de los mecanismos propuestos que pueden ocurrir bajo estas condiciones es el aumento de la penetración de otros carcinógenos a través de las pérdidas de sustancia que se producen como consecuencia del trauma. Otro mecanismo sugerido, es que el aumento de la proliferación celular para reparar el tejido afectado, produce una mayor susceptibilidad celular a las mutaciones aleatorias o generadas por otros carcinógenos, y acelera la promoción tumoral. Ha sido demostrado que varios mediadores químicos, liberados por tejidos en cicatrización, inducen neovascularización, inflamación, proliferación celular y síntesis de colágeno y otras sustancias de la matriz extracelular, todos los cuales están involucrados no sólo en la

curación de heridas sino también en el crecimiento fetal y en la transformación maligna de los tejidos. En heridas, las células proliferan para permitir la cicatrización y cesan de hacerlo cuando la cicatrización ha sido completada, mientras que en los tumores malignos la proliferación está desregulada como el resultado de una falla en la regulación del ciclo celular, causada a su vez por proteínas anormales codificadas por oncogenes activados. Los factores restantes, codificados por genes normales, actúan como en los procesos de cicatrización de heridas y contribuyen significativamente al crecimiento tumoral, vascularización y formación del estroma de soporte. Este hecho explica el efecto promotor de tumores por agentes que inducen hiperplasia epitelial y concomitantemente inducen inflamación, y requieren iniciación previa del epitelio para inducir formación tumoral. El traumatismo crónico intraoral, especialmente cuando produce pérdida de sustancia (úlceras traumáticas crónicas) puede reunir las condiciones para producir dichos efectos (149).

Un sustancial cuerpo de evidencias soportan la conclusión que la inflamación crónica puede predisponer a cáncer, como está demostrado por la asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal crónica y riesgo incrementado de carcinoma de colon. La inflamación crónica es causada por una variedad de factores, incluyendo infecciones virósicas, bacterianas y parasitarias, irritantes químicos y partículas no digeribles, a lo que se agrega la irritación mecánica. Una amplia variedad de condiciones inflamatorias crónicas predisponen a células susceptibles para la transformación neoplásica. La mayoría de los tumores resultantes son de origen epitelial. Los más ampliamente estudiados y mejor entendidos de estos vínculos son el carcinoma de colon asociado con colitis ulcerativa crónica y enfermedad de Crohn, el adenocarcinoma de esófago asociado con esofagitis por reflujo gastroesofágico, la hepatitis asociada al cáncer de hígado, la esquistosomiasis asociada con cáncer de vejiga y de colon, y la infección crónica por *Helicobacter pylori* asociada a cáncer de estómago (150). La existencia de condiciones inflamatorias crónicas que no tienen una causa infecciosa conocida y están asociadas con el desarrollo de tumores sugieren fuertemente que el proceso inflamatorio por sí mismo provee el ambiente para el desarrollo de cáncer (151). La inflamación crónica a menudo resulta en ciclos repetidos de daño celular y proliferación celular compensadora. Este proceso incrementa el número de células que están dividiéndose y son por lo tanto susceptibles de sufrir daño en su ADN, y también promueve el crecimiento de células malignas (152). La sobre expresión de diversos mediadores químicos durante la inflamación crónica provee una explicación de la relación posible entre inflamación crónica e iniciación, promoción, conversión y progresión de cáncer (153).

La enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) es la enzima clave en la producción de prostaglandinas, por lo que su inducción, frecuentemente encontrada en procesos inflamatorios y tumorales produce consecuentemente un aumento de prostaglandinas. Su actividad peroxidasa puede catalizar la activación de procarcinógenos xenobióticos, incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos, por lo que puede amplificar el efecto del tabaco sobre la iniciación tumoral (154,155). La sobre regulación de COX-2 ha sido detectada en células premalignas de mucosa bucal (156).

Las prostaglandinas (PG) son mediadores lipídicos de la respuesta inmune inflamatoria, y son sintetizadas por la COX-2 en grandes cantidades por células inflamatorias, y en menor cantidad por otras células. Las PG estimulan la proliferación celular; la síntesis de prostaglandinas se acopla con la formación de productos con potencial mutagénico; la PGE₂ induce síntesis de citoquinas como IL-6 que es un factor de crecimiento tumoral y EGFR que estimula la proliferación celular; PGE₂ induce angiogénesis; las prostaglandinas son inmunosupresoras por inhibición de macrófagos y células T permitiendo, al disminuir la inmunovigilancia, el escape de células tumorales a la detección del sistema inmune; las prostaglandinas inhiben la apoptosis y estimulan la transcripción de genes asociados a proliferación celular (150).

Las células inflamatorias secretan citoquinas que actúan en la regulación de la proliferación celular. Sus mecanismos de acción, dada su gran variedad, son muy diversos: estimulación de la proliferación celular e inhibición de apoptosis, inducción de angiogénesis, disminución en la respuesta inmune mediada por células con disrupción de la inmunovigilancia contra células tumorales, atracción y aumento de actividad de leucocitos con consecuente aumento en la producción de especies oxígeno y nitrógeno reactivas (150).

Especies oxígeno reactivas (EOR) es un término colectivo usado a menudo para incluir radicales químicos con oxígeno (superóxido, hidroxil, peroxil, alcoxil) y otras sustancias que son agentes oxidantes o son fácilmente convertidos en los radicales mencionados. El término especies nitrógeno reactivas (ENR) se utiliza de manera similar para referirse a óxido nítrico, dióxido de nitrógeno y otros óxidos de nitrógeno (157). Cuando los fagocitos (neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos) están expuestos a un estímulo inflamatorio, se activan y comienzan a generar grandes cantidades de especies oxígeno y nitrógeno reactivas. Bajo circunstancias normales estas sustancias sirven una función protectora por matar bacterias y parásitos. Sin embargo, puede haber también efectos adversos, causando daño tisular y contribuyendo a la progresión de numerosas enfermedades incluyendo cáncer; sobre todo cuando la formación de EOR y ENR supera la capacidad del organismo para contrarrestar sus efectos. Este estrés oxidativo o nitrativo interactúa con todas las

etapas del proceso de carcinogénesis. Entre los efectos sobre la iniciación de la carcinogénesis, el estrés oxidativo o nitrativo puede causar alteraciones estructurales del ADN (mutaciones de pares de bases, reacomodamientos, deleciones, inserciones, intercambio de cromátidas hermanas, translocaciones cromosomales, amplificación de secuencias, inactivación o pérdida de alelo no mutado de gen supresor, pérdida de ADN telomérico). Las EOR y ENR pueden realizar este daño del ADN por formación directa de aductos de ADN, o bien en forma indirecta por peroxidación de lípidos que forman aductos de ADN, por formación de nitrosaminas carcinogénicas o por activación de hidrocarburos aromáticos policíclicos, y por inhibición reversible o irreversible de la actividad de ciertas proteínas que participan en la síntesis y reparación de ADN, o en diversas etapas del ciclo celular (150,157–159). El daño del ADN mediado por EOR y ENR puede por estos mecanismos descritos participar en la carcinogénesis bucal vía activación de protooncogenes e inactivación de genes de supresión tumoral (160). Durante la etapa de promoción, las EOR y las ENR pueden contribuir a la expresión génica anormal, bloquear la comunicación intercelular, y modificar el sistema de mensajeros, resultando en un incremento en la proliferación celular o en un decrecimiento de la apoptosis en la población de células iniciadas. También pueden a la vez estimular la angiogénesis e inhibir la inmunovigilancia contra tumores. Esto resulta en expansión clonal de las células iniciadas a lesiones preneoplásicas focales. El estrés oxidativo puede participar también en la etapa de progresión tumoral impartiendo mutaciones adicionales de ADN a la población de células iniciadas. Estos cambios pueden resultar en alteraciones de la actividad enzimática y hacer a las células tumorales más resistentes al estrés oxidativo persistente que las células normales, por lo que presentan una mayor ventaja comparativa para la supervivencia y el crecimiento celular, a la vez que pueden incorporar características de crecimiento descontrolado, inestabilidad genética, resistencia a la quimioterapia, y capacidad de invasión y metástasis (153,158).

La inflamación recurrente o persistente debido a exposición a un agente infeccioso o químico específico, a radiación o a trauma físico, o como resultado de un mecanismo de respuesta inmune aberrante, puede inducir, promover o influenciar la susceptibilidad a la carcinogénesis a través de la producción de daño en el ADN, la incitación a la proliferación de tejidos reparativos y/o la creación de un estroma que está enriquecido con citoquinas y factores de crecimiento (161). La inflamación crónica de la mucosa bucal puede ser consecuencia de diversos procesos patológicos, entre los que existen varios relacionados con la carcinogénesis bucal. La inflamación crónica de la mucosa oral puede ser consecuencia de la acción de procesos infecciosos bacterianos, virósicos o micóticos, muchas veces relacionados a una acumulación de

placa dental por una higiene bucal deficiente. También puede deberse, como se menciona anteriormente, al traumatismo crónico intraoral, con o sin pérdida de tejidos. Asimismo, existe cada día más evidencia que vincula al cáncer con procesos inflamatorios crónicos por autoinmunidad, lo que en boca se manifiesta en la relación entre líquen plano bucal y cáncer bucal (162,163).

Otro mecanismo de acción del TCMO, que asimismo soporta la etiología multifactorial del cáncer bucal, es aportado por la relación entre irritación mecánica crónica y VPH descubierta en modelos animales. Por un lado, las pérdidas de continuidad del epitelio permiten el ingreso del VPH al estrato basal en forma directa (164), mientras que la inflamación inducida por la irritación mecánica crónica genera una reactivación de virus latentes (165,166).

Desórdenes potencialmente malignos

Las lesiones cancerizables o desórdenes potencialmente malignos, son procesos benignos que presentan un mayor riesgo, estadísticamente significativo, de transformarse en cáncer, tengan o no displasia o atipía epitelial (167,168). Los DPM de ubicación intraoral reconocidos por la OMS son las leucoplasias, algunos tipos de líquen plano bucal, la fibrosis oral submucosa, las eritroplasias y las palatitis nicotínicas por fumar invertido (168). Esta clasificación no incluye a otras patologías con una alta incidencia de transformación maligna, como las úlceras traumáticas crónicas de la cavidad bucal, y con un menor riesgo, las candidiasis crónicas (167,169).

Actualmente la leucoplasia es definida por la OMS como una placa blanca de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades o desórdenes conocidos que no acarrearían riesgo. Esto es un término solamente clínico, e histopatológicamente puede variar desde la atrofia, hiperplasia o displasia (168). Dos formas clínicas principales son reconocidas por la OMS: leucoplasia homogénea, con bajo riesgo de transformación maligna, y leucoplasia no-homogénea, con un alto riesgo de transformación maligna. Esta última puede incluir las variantes de leucoplasia moteada, eritroleucoplasia, leucoplasia nodular, leucoplasia verrugosa y leucoplasia verrugosa proliferativa (170). La tasa de transformación maligna de la leucoplasia varía entre 0,13 a 17,5 %, con una tasa anual promedio de 2 a 3 % (170,171).

El líquen plano bucal es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, aunque reportes recientes vinculan su aparición a infección por VPH. De acuerdo a los reportes, entre el 0,4 al 6,5 % de los pacientes con líquen plano bucal desarrollan carcinoma de células escamosas a largo plazo (171,172). Mientras la OMS clasifica al líquen plano bucal como un DPM, todavía es materia de debate cuáles son

los mecanismos que generan el aumento de riesgo de cáncer en mucosa oral. La hipótesis actual que conecta al liquen plano bucal con el carcinoma de células escamosas es el efecto de la inflamación crónica sobre el daño genético y epigenético que participan en la carcinogénesis bucal (173).

Algunos factores de riesgo para el cáncer bucal, también los son para la aparición de DPM. Por ejemplo, el hábito de fumar es citado como causa de cáncer bucal y de leucoplasia. Podría plantearse que incorporar la presencia de DPM significaría duplicar el registro del mismo factor causal. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan leucoplasia hacen cáncer bucal, y no todos los pacientes que fuman hacen leucoplasia, aunque fumen en grandes cantidades. De similar manera, ha sido propuesto que el VPH podría ser un factor causal de liquen bucal, aunque no todos los pacientes con VPH desarrollan tal DPM (174) Esto se debe a que tanto para que un paciente desarrolle un DPM, como para que éste se transforme en cáncer, intervienen otros factores, en muchos casos polimorfismos genéticos, o factores quizás desconocidos. Es decir, la presencia de DPM, estaría representando la respuesta individual frente a diferentes factores de riesgo (175,176), por lo que su incorporación estaría justificada sin implicar duplicación de registros.

La infección por *Candida*, principalmente *C albicans*, es la infección micótica oportunista más frecuente en mucosa oral. La presencia de varias especies de *Candida* en cáncer bucal y DPM de la cavidad bucal es muy frecuente, alrededor del 30% (177). Tanto en pacientes con cáncer bucal, como con DPM, la severidad de la displasia se relaciona con una mayor colonización por *Candida* (178,179). En pacientes con leucoplasias bucales, la infección por *Candida* se relaciona con la presencia de lesiones múltiples en vez de únicas, con mayor recurrencia de lesiones y con mayor grado de displasia (180). Desde los reportes iniciales de asociación entre Candidiasis y cáncer y precáncer oral, varias teorías han sido debatidas teniendo en cuenta el rol de *Candida* en el desarrollo y transformación de DPM. Ciertos factores que producen inmunosupresión pueden conducir a la activación de varios biotipos de *Candida*, aumentando su potencialidad para sintetizar nitrosaminas. Estas nitrosaminas pueden entonces actuar sobre el epitelio normal conduciendo a displasia y posterior desarrollo a carcinoma bucal. Puede considerarse que *Candida* en asociación con el tabaco puede aumentar el proceso de carcinogénesis, y que posee un rol causal indirecto en el cáncer bucal (181). Con similar criterio se ha postulado que *Candida albicans* aislada de DPM de cavidad bucal puede producir cantidades mutagénicas de acetaldehído. El tabaquismo y el alcoholismo pueden favorecer cambios adaptativos que resultan en la sobreestimulación del metabolismo de acetaldehído por *Candida* (182). Además, el incremento de p53 en candidiasis

hiperplásica oral crónica sugiere un incremento en el potencial para cambios malignos del epitelio, por encima de tejidos normales (183). Sin embargo, basado en la evidencia disponible, la habilidad de *Candida* para producir neoplasia directamente sin participación de otros factores no es realística, sino que pareciera actuar solo en conjunto con otros cofactores (181).

Las úlceras traumáticas crónicas no son reconocidas por la OMS como DPM, aunque junto con otras lesiones traumáticas de la mucosa oral producen un microambiente inflamatorio predisponente para el avance de la carcinogénesis, tal como se ha planteado en el apartado correspondiente a factores dentarios.

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) es una forma de medir el rango de peso normal para una determinada altura, y es un indicador de un óptimo peso para la salud, fácilmente utilizable en estudios epidemiológicos. El IMC se calcula dividiendo el peso de un individuo (en kg) por el cuadrado de su altura (en metros). El IMC normal se ubica entre 20 y 25. Por debajo de 20 se considera bajo peso; por encima de 25 y hasta 30, sobrepeso; y por encima de 30, obesidad.

Está ampliamente aceptado que un alto IMC está asociado con un incremento de riesgo para la salud, en particular en relación a hipertensión, diabetes y enfermedades cardíacas. Existe también creciente evidencia para una relación entre peso corporal y riesgo de cáncer. Por un lado existe una relación lineal entre las tasas de mortalidad para todos los cánceres a medida que se incrementa el IMC; principalmente en cánceres relacionados a obesidad (colon). Por otro, algunos cánceres son más frecuentes en individuos con bajo IMC (pulmón). Resulta difícil establecer los mecanismos por lo que el bajo IMC se relaciona al cáncer, ya que el proceso de cáncer por sí mismo puede producir pérdida de peso, aún antes de que el cáncer sea evidente, fundamentalmente en órganos internos.

Existe una relación inversamente proporcional entre riesgo de cáncer bucal e índice de masa corporal (IMC), ya que los individuos de menor IMC presentan mayor riesgo de cáncer bucal que los de mayor IMC, fundamentalmente entre fumadores y entre bebedores fuertes (88,184–187).

Si bien no se puede establecer el mecanismo por el cual el IMC se relaciona con el cáncer bucal, la evidencia sugiere que factores dietarios o individuales relacionados al IMC podrían modular el efecto carcinogénico del tabaco y del alcohol. En un estudio de 754 casos de cáncer de la cavidad oral y 1775 controles, un bajo índice de masa corporal al momento de diagnóstico, estuvo asociado con un riesgo

elevado, con un OR ajustado de 1,9 (95% IC 1,6-2,2) para varones, con una asociación lineal inversa. Las mujeres también tuvieron más riesgo si presentaban menor índice de masa corporal pero con una relación inversa no lineal. En ambos sexos, la asociación con bajos índices de masa corporal estuvo restringida a fumadores y bebedores fuertes o moderados. Los fumadores tienden a ser más delgados que los no fumadores, y suelen ganar peso luego que dejan de fumar. Según los autores de dicho estudio, este hecho ha generado la especulación que probablemente la nicotina puede afectar el balance energético por incremento de la tasa metabólica; mientras que el consumo de alcohol puede contribuir con el hábito de fumar en la reducción de peso de pacientes con cáncer de cavidad oral y faringe, tanto por el deterioro del metabolismo como por la adquisición de hábitos dietarios no saludables. En concordancia con esto, en el mencionado estudio la influencia del índice de masa corporal presentó un gradiente decreciente desde actuales fumadores y/o bebedores a ex fumadores y/o bebedores y a no fumadores y/o bebedores. En conclusión, parece que los fumadores y bebedores, además de estar expuestos a altos niveles de carcinógenos, sufren de pérdida de peso y probablemente de una todavía no bien definida deficiencia nutricional. El bajo índice de masa corporal parece ser un marcador temprano de algún efecto biológico, aún no bien conocido, del abuso de tabaco y alcohol, y puede contribuir a la predicción de cánceres de la cavidad bucal y faringe. El cese del hábito de fumar y una reducción sustancial de la ingesta de alcohol pueden mejorar el estado nutricional a la vez que se reduce la exposición a carcinógenos (185).

Dieta

La dieta puede ser considerada uno de los factores más importantes para el riesgo de cáncer, ya que está relacionada a un tercio del riesgo de todos los cánceres. Varios aspectos de la dieta pueden generar esta relación, entre ellos la ingesta total de calorías, los componentes químicos presentes en los alimentos, los subproductos de los mismos que se originan durante la cocción y su interacción con otros factores de riesgo, produciendo asociaciones tanto positivas como inversas (77).

Numerosos estudios de cohortes y de casos y controles soportan una significativa reducción del riesgo de cáncer de esófago, pulmón, mamas, vejiga, estómago y colorrectal en asociación con el consumo de frutas y vegetales (188). Por otra parte varios estudios sugieren que el consumo de carnes rojas y grasas pueden incrementar el riesgo de cánceres de mamas, colon y próstata (77).

Existe una amplia evidencia que vincula la disminución del riesgo de cáncer bucal y de tracto aerodigestivo superior con el aumento del consumo de frutas y

verduras (189). También presentan un efecto protector para el cáncer bucal y de tracto aerodigestivo superior alimentos como leche, manteca, margarina, aceite de oliva y cereales (190,191). Los factores dietarios que pueden incidir en el aumento del riesgo de cáncer bucal, se relacionan fundamentalmente con la forma de preparación de los alimentos, fundamentalmente de alimentos asados, fritos, ahumados o salados (77,190,192–194).

El efecto protector de estos alimentos resulta consistente con el efecto inhibitorio del cáncer que presentan ciertos nutrientes antioxidantes (vitaminas C y E, carotenos, licopeno, flavonoides) (193). Los nutrientes antioxidantes parecen actuar a través de un complejo grupo de vías comunes para la mayoría de los agentes estudiados, basados en tres mecanismos mayores: 1) inhibición de tumores por citoquinas inmunológicas; 2) estimulación de genes de supresión tumoral, como el p53, y disminución en la expresión o en la desregulación de oncogenes, como el p53 mutado y el H-ras; 3) inhibición de factores de estimulación de angiogénesis. La acción de los retinoides difiere en algunos aspectos de los mecanismos de otros micronutrientes, y parecen relacionarse con la estimulación de la diferenciación celular y la apoptosis resultante de células neoplásicas (195).

Los factores dietarios que pueden incidir en el aumento del riesgo de cáncer bucal, se relacionan fundamentalmente con la forma de preparación de los alimentos. La cocción de la comida es posible que contribuya al cáncer. Una amplia variedad de sustancias químicas se forman durante la cocción, entre ellas algunas con propiedades mutagénica: nitrosaminas, aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y furanos (77). En Uruguay, el consumo de carnes saladas, asadas o fritas, posible fuentes de nitrosaminas, está asociado con un incremento en el riesgo de cáncer del tracto aerodigestivo superior (192,193). En China, el alto consumo de carnes y pescados preservados en sal produjo un exceso de riesgo de cáncer del tracto aerodigestivo superior, quizás debido al contenido de compuestos nitrosos (194). En Brasil, el incremento del riesgo de cáncer de boca estuvo significativamente asociado con el consumo habitual de alimentos ricos en grasas animales saturadas: carne de cerdo, quesos, jamón y comidas fritas (190).

Mate

El mate es una infusión acuosa preparada con las hojas secas de *Ilex paraguarensis*. Es consumida principalmente en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Paraguay y Uruguay; y en menor grado en Siria, Líbano y norte de Israel. Es usualmente bebido muy caliente con el agregado repetido de agua hirviendo a la infusión. En Paraguay, sur de Brasil y noreste de Argentina se toma también frío

(tereré). Entre numerosos constituyentes, han sido identificados en el mate sustancias como cafeína, teobromina y un número de ácidos clorogénicos. No hay suficientes datos disponibles de carcinogenicidad experimental del mate ni datos epidemiológicos en poblaciones que consumen mate frío, por lo que la OMS considera que el mate no es clasificable para su carcinogenicidad en humanos. Sin embargo existe evidencia limitada para la carcinogenicidad del mate caliente en humanos que indica que el beber mate caliente es probablemente carcinogénico para humanos (Grupo 2A) (196).

Si bien el mecanismo exacto de carcinogénesis del mate es todavía desconocido, el consumo de mate caliente tiene un rol significativo e independiente en el desarrollo de cánceres orales, orofaríngeos y esofágicos en estudios realizados en Argentina, Brasil y Uruguay (93,197–201). Los hallazgos revelados por los estudios epidemiológicos podrían ser compatibles con el efecto del consumo de mate debido tanto a la composición de la bebida como a la temperatura a la cual es consumida, o a ambos, dado que estos estudios fueron realizados en población que consume mate caliente. Si bien la injuria térmica ha sido propuesta como mecanismo de acción, no se puede descartar que tenga también un efecto de carcinogénesis química. Ha sido propuesto que el mate puede actuar como un solvente para los carcinógenos químicos encontrados en el tabaco o que compuestos fenólicos contenidos en el mate puedan actuar como promotores. El mate contiene también taninos y compuestos nitrogenados, los cuales son sospechados como posibles carcinógenos (93,202). Otros estudios sugieren fuertemente que el efecto carcinogénico del mate se debería a la presencia de hidrocarburos aromáticos policíclicos, principalmente benzopireno, el cual es generado durante el proceso de industrialización de la yerba mate (203). La concentración de benzopireno puede variar entre diferentes marcas comerciales de yerba mate, en relación a los diferentes tipos de industrialización a la que es sometida (204). Por otra parte, ha sido reportado el efecto antioxidante de la infusión de yerba mate, lo cual podría generar un efecto protector sobre el cáncer bucal (205).

Exposición a carcinógenos ambientales y laborales

La exposición a carcinógenos ambientales o laborales (ECAL) ha mostrado algún aumento significativo del riesgo para cáncer bucal o de cabeza y cuello. Entre las sustancias implicadas se pueden destacar hidrocarburos aromáticos policíclicos, pesticidas, herbicidas, fertilizantes, combustibles, aceites minerales, monóxido de carbono, asbestos, pinturas, lacas, barnices, solventes, polvo de metal, madera y cemento, nitrosaminas (206–211). Más de treinta sustancias y mezclas químicas a las que numerosos individuos pueden resultar expuestos por motivos laborales, han sido evaluadas por la IARC como poseedoras de evidencia suficiente de carcinogenicidad

en humanos (91). Estas exposiciones ocupacionales tienden a estar concentradas entre pequeños grupos de personas que han estado crónicamente expuestas a altos niveles. Muchas veces la exposición no puede ser definida con claridad en cuanto al agente químico, por lo que se relata en muchos estudios la circunstancia de exposición. Estas incluyen exposiciones en el lugar de trabajo, como la industria del caucho o producción de carbón, así como también la exposición a metales, petroquímicos, aminas aromáticas específicas, etc. (77). El riesgo de cáncer bucal asociado a exposición ocupacional aumenta a medida que se incrementa el tiempo de exposición hasta los 10 años, a partir de lo cual ya no se presentan aumentos significativos (212).

Los carcinógenos ambientales y laborales, dada su amplia diversidad, pueden presentar efectos iniciadores y/o promotores de la carcinogénesis. La combinación de exposiciones a factores de riesgo laborales y no laborales, como también la interacción de diferentes factores laborales, pueden tener un efecto sinérgico sobre el riesgo de cáncer. Es muy probable que el riesgo de cáncer resultante de factores laborales sea modulado por factores del huésped como capacidad de reparación de ADN y activación e inactivación enzimáticamente controladas de carcinógenos. La interacción entre estos factores y la alta exposición a tabaco y alcohol que presentan dichos individuos puede impactar en el riesgo de cáncer (208).

Las primeras evidencias de carcinogenicidad para humanos de la exposición al arsénico provienen de la exposición producida por tratamientos médicos como la solución de Fowler, o por exposición laboral en minería y siderurgia. La exposición a altos niveles de arsénico en el agua de consumo humano ha sido reconocida por varias décadas en varias regiones del mundo, notablemente en Taiwán (China) y varios países de Centro y Sud América, incluyendo la Argentina, en donde produce la enfermedad denominada Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE). En la mayoría de estas regiones la fuente de agua de consumo humano es agua de pozo contaminada por formaciones geológicas ricas en arsénico. Los niveles de arsénico en las áreas afectadas pueden variar de decenas, a centenas o inclusive a miles de microgramos por litro, mientras que las áreas no afectadas muestran niveles típicamente de sólo unos pocos microgramos por litro. La OMS recomienda que el nivel de arsénico en el agua de consumo humano no debiera exceder los 10 microgramos por litro. El arsénico inorgánico, principalmente en la forma de arsenato y en menor cantidad como arsenito, es la forma predominante de arsénico en el agua de consumo humano, pudiendo existir trazas de formas orgánicas metiladas (213).

El arsenicismo crónico está relacionado con cánceres en múltiples órganos: vejiga, pulmón, piel, hígado, riñón, y probablemente en muchos más, con una relación

dosis-respuesta (213–216). La mayoría de los reportes de toxicidad crónica del arsénico muestran como manifestaciones frecuentes melanodermias (hipo o hiperpigmentación en piel), queratosis palmoplantares y en torso, epitelomas basocelulares y de células escamosas es múltiples (215–218). Otras manifestaciones frecuentes del arsenicismo crónico son neuropatías periféricas; enfermedades pulmonares crónicas; hepatomegalia; enfermedad vascular periférica que en combinación con factores nutricionales puede producir gangrena de miembros inferiores; diabetes mellitus; y otros menos frecuentes (213,219).

En Argentina la contaminación del agua de consumo humano por arsénico tiene un origen geológico. El área afectada se extiende en un continuo noroeste-sureste desde la costa pacífica hasta la costa atlántica, teniendo como límite meridional los cursos de los ríos Desaguadero y Colorado, como límite septentrional provisoriamente el borde norte del Altiplano y en los cursos de los ríos Bermejo y Paraná. En zonas cordilleranas, principalmente de Salta, Jujuy y Catamarca, se presenta contaminación arsenical de cursos de agua superficiales, mientras que en la llanura Chaco-pampeana la contaminación es de cursos de agua subterráneas (220). Las regiones más contaminadas en esta última corresponden a las provincias de Córdoba (zonas S, E y SE), La Pampa (zonas N, NE y E), Santa Fe y Chaco (mitad occidental), Salta (zona E), San Luis (zonas E y SE), Buenos Aires (algunos distritos de zonas N y NO) y Santiago del Estero (zonas N y centro), aunque la determinación de las áreas afectadas en todo el país está todavía incompleta (221).

En estas regiones, las personas que han bebido agua de pozo contaminada con As por más de 10 años, tienen un mayor riesgo de presentar cáncer bucal y lesiones cancerizables como leucoplasia, líquen bucal en sus formas atróficas, erosivas y queratóticas, como también queratosis labiales (222).

Si bien la evidencia epidemiológica muestra una asociación entre arsénico inorgánico en agua de consumo e incremento del riesgo de cánceres de piel, pulmón y vejiga, ningún modelo animal resultó exitoso para carcinogénesis por arsénico. Este fracaso se debe a que el arsénico no es por sí mismo carcinogénico, sino que actuaría como cocarcinógeno, con numerosos modos de acción. El As produce deleciones, reacomodamientos, aneuploidía; pero raramente mutaciones puntuales. También altera la reparación de ADN y produce cambios en metilación de ADN. Genera alteración post transcripcional de proteínas involucradas en la reparación del ADN y en el control del ciclo celular. Altera la expresión de factores de crecimiento y de transcripción. Induce estrés oxidativo, con producción de radicales libres, disminución del nivel intracelular de antioxidantes, incremento de citoquinas proinflamatorias y por lo tanto de inflamación, con aumento de radicales libres y factores de crecimiento. Por

último, produce inmunosupresión, ya que afecta mecanismos de estimulación y proliferación de linfocitos (223).

Historia familiar de cáncer

Varios estudios han mostrado el riesgo de algunos cánceres en particular en ciertos grupos familiares. El riesgo familiar de cáncer de cavidad bucal ha sido evaluado fundamentalmente a través de estudios de casos y controles basados en reportes de pacientes, pero generalmente no verificados médicamente y que generalmente agrupan a todos los cánceres del tracto aerodigestivo superior. Los resultados de estudios de historia familiar de cáncer (HFC) de cabeza y cuello asociado a cáncer de cabeza y cuello o cáncer de tractos respiratorio y digestivo superior en parientes de primer grado no son consistentes. Mientras algunos muestran un exceso de riesgo moderado, para otros el riesgo es leve pero significativo, y otros no detectan aumentos significativos del riesgo (224–228).

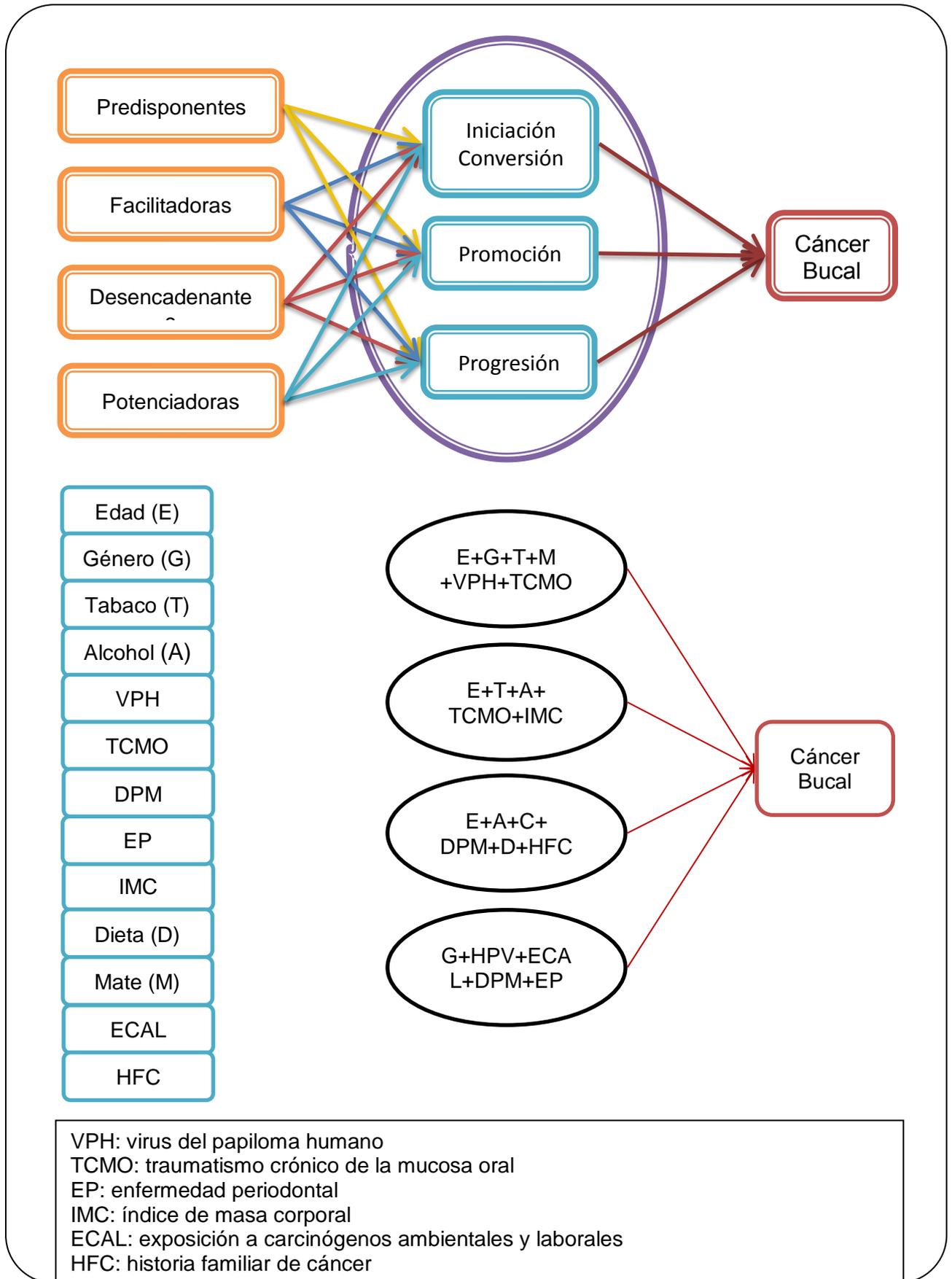
El principal problema de la interpretación de los resultados de estudios epidemiológicos de cáncer familiar, es distinguir la influencia de factores hereditarios y factores ambientales, si bien las evidencias sugieren una interacción entre los mismos. Los polimorfismos genéticos, heredables, juegan un rol muy importante en la detoxificación de varios carcinógenos presentes en el humo del tabaco, el alcohol, y en otras exposiciones ambientales o laborales, pudiendo incrementar la susceptibilidad al cáncer bucal a través de la interacción con el tabaco, el alcohol y otros factores externos (206,228). Por otra parte, es frecuente que diversos miembros de una familia presenten hábitos comunes en cuanto a consumo de tabaco y alcohol, por lo que el riesgo familiar estaría asociado en estos casos a factores externos no heredables. Acorde al modelo planteado en el estudio de De Andrade y col, se estimó que los sujetos que fumaban, bebían alcohol y portaban un gene de cáncer altamente penetrante tenían un riesgo de 78% de padecer cáncer del tracto aerodigestivo superior hasta los 70 años; mientras que los que fumaban y bebían alcohol pero no portaban genotipo de alto riesgo, tenían un riesgo de sólo el 5% (229). Estos resultados son consistentes con un componente hereditario para el cáncer bucal, porque si bien los factores de riesgo asociados a estilos de vida pueden estar parcialmente involucrados, el incremento de riesgo observado no se explicaría solamente por el hecho de tener las familias hábitos comunes de tabaco, alcohol y dieta. A pesar de que existe una susceptibilidad al cáncer del tracto aerodigestivo superior en cierta familias, su vulnerabilidad a estos tumores puede reducirse considerablemente con la cesación del hábito de fumar, la moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y el consumo frecuente de frutas y vegetales frescos (227).

Hipótesis

Ningún factor de riesgo de cáncer bucal explica la totalidad de los cánceres bucales. La carcinogénesis es un proceso multifactorial, por lo que se propone un modelo en que las variables (factores) bajo estudio se comportan como causas componentes de una causa suficiente. Cada factor de riesgo en forma individual se comportaría como causa no necesaria y no suficiente para generar cáncer bucal. Estas causas podrían actuar tanto como predisponentes, facilitadoras, desencadenantes o potenciadoras (Fig. 5).

Todos los factores mencionados presentan mecanismos interactivos con alguno de los otros factores, ya sea en forma antagónica o sinérgica. La literatura científica no dispone de estudios que analicen el efecto sobre el riesgo para cada individuo del efecto conjunto de todos estos factores de riesgo asociados al cáncer bucal. Por esto, la hipótesis de trabajo fue que la sumatoria de factores carcinogénicos al que los individuos de la población están expuestos está relacionado a la mayor o menor probabilidad de presentar cáncer bucal y puede ser estimado mediante un índice multifactorial o regla de predicción clínica sencilla, aplicable a relevamientos epidemiológicos y en la práctica odontológica general.

Fig. 5: Causas suficientes en modelo multifactorial de carcinogénesis bucal



Objetivos

Objetivo general

- * Establecer una regla de predicción clínica para estimar las probabilidades de riesgo multifactorial de cáncer bucal intraoral, utilizable en relevamientos epidemiológicos y práctica odontológica general.

Objetivos específicos

- Elaborar un instrumento de recolección de datos clínicos con variables de riesgo conocido, probable y posible para cáncer bucal, que puedan ser relevados mediante la anamnesis o mediante la inspección de la cavidad bucal.
- Identificar los factores con mayor valor predictivo del riesgo de cáncer bucal mediante la estimación del riesgo para cáncer bucal de cada factor seleccionado en la población bajo estudio.
- Establecer categorías de riesgo de cáncer bucal de acuerdo a puntaje multifactorial obtenido a partir de los factores de mayor valor predictivo identificados.
- Determinar sensibilidad, especificidad y cociente de máxima verosimilitud de la RPC obtenida.
- Validar internamente la RPC desarrollada.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles con 53 pacientes (29 hombres y 24 mujeres) del grupo de estudio y de 100 pacientes (36 hombres y 64 mujeres) del grupo control.

Los datos fueron recolectados para los pacientes del grupo de estudio y del grupo control, en ficha clínica confeccionada ad-hoc (Anexo 1). Los pacientes expresaron su consentimiento para que los datos obtenidos puedan ser utilizados con fines de investigación, manteniendo la confidencialidad de los registros mediante codificación. En pacientes que requieran técnicas de diagnóstico invasivas, se requirió el consentimiento de los mismos, previo informe de los beneficios y complicaciones posibles de las mismas (Anexo 2). El proyecto marco referente de este proyecto, “Métodos estadísticos para el diagnóstico de enfermedades de origen multigénico” (Res SECYT 162/06 – Res Rect 2245/06), fue aprobado por Comité de Ética de Investigación en Salud del Hospital Pediátrico del Niño Jesús, dependiente del COEIS, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. En todo el estudio se respetaron las normas de ética para las investigaciones en humanos delineadas por la Declaración de Nüremberg, Helsinki, Tokio de la Asociación Médica Mundial.

El grupo de estudio fue conformado por pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas o carcinoma verrugoso de cavidad bucal, excepto en semimucosa labial; que concurrieron para diagnóstico a las Cátedras de Clínica Estomatológica “A” y “B”, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, entre los años 2009 a 2013. Fueron excluidos del grupo de estudio pacientes con diagnóstico y tratamiento previos de carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas o carcinoma verrugoso en cabeza y cuello, y pacientes que estaban recibiendo tratamiento oncológico.

El grupo control fue constituido por pacientes que concurrieron para tratamiento odontológico general a la Cátedra de Práctica Profesional, Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, entre los años 2009 a 2013. Fueron excluidos del grupo control pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas o carcinoma verrugoso en cabeza y cuello, pacientes cuyo motivo de consulta fue motivado por lesiones cancerizables de mucosa bucal: leucoplasia; líquen plano bucal atrófico, erosivo, escleroatrófico y/o queratótico; ulceración traumática crónica; fibrosis oral submucosa, candidiasis crónica, y por cualquier lesión estomatológica asociada a irritación mecánica. Los pacientes podían

presentar lesiones, pero no haber consultado por las mismas; y pacientes que estaban recibiendo tratamiento oncológico.

Historia clínica y registro de variables

Se construyó historia clínica (Anexo 1) para el registro de las variables bajo estudio y las variables registradas en la historia clínica fueron las siguientes:

Edad

Se registró la edad en años, categorizando los pacientes en mayor de 45 años, y en menor o igual a 45 años, según criterio utilizado por LLewellyn (89,230).

Género

Registrado como femenino o masculino.

Tabaco

Se registraron según anamnesis las siguientes variables respecto a tabaco (94,98):

Estado de consumo: se categorizó como Fumador (fuma tabaco habitual u ocasionalmente durante más de un año); Ex-fumador (dejó de fumar desde hace más de un año); Mascador (masca tabaco habitual u ocasionalmente desde hace más de un año); No fumador (no fumó nunca o fumó durante menos de un año)

Años de consumo de tabaco

Promedio de cigarrillos por día

Consumo acumulado de tabaco (CAT): se registró de dos maneras según anamnesis. En la forma simple se multiplicó el promedio diario de cigarrillos por los años de consumo por 365 para obtener CAT. En la manera más compleja se definió el mayor promedio de consumo diario de cigarrillos y su período de tiempo en años, luego de lo cual se estimó el promedio de cigarrillos consumidos antes y después de dicho período de máximo consumo. Al promedio obtenido en cada período se lo multiplicó por su respectiva duración y por 365, y los subtotales se sumaron para obtener el CAT por períodos.

Años de abandono del hábito

Tabaquismo pasivo: se registró en las siguientes categorías no excluyentes entre sí, independientemente del consumo activo de tabaco: Prenatal y/o infantil (exposición a humo de tabaco ambiental durante la vida fetal y hasta los 12 años de edad); Actual y/o pasada en el hogar; Actual y/o pasada en el trabajo; Nunca expuesto. Se registraron los años de exposición según anamnesis.

Alcohol

Se registraron según anamnesis las siguientes variables respecto a alcohol (74,85,90):

Estado de consumo: se categorizó como: Bebedor (consume bebidas alcohólicas habitualmente desde hace más de un año); Ex bebedor (dejó de ser bebedor desde hace más de un año); No bebedor (no consume ni consumió alcohol habitualmente, o consume ocasionalmente hasta un vaso de bebida semanal).

Años de consumo de alcohol

Promedio de consumo semanal de alcohol: expresado en vasos de bebida.

Consumo acumulado de alcohol (CAA): se calculó multiplicando el volumen semanal de bebidas alcohólicas, en litros, por los años de consumo por 52, para obtener el CAA en litros; y a la cifra obtenida por cada tipo de bebida alcohólica se la multiplicó por 8 (por la densidad del alcohol) y por la concentración de alcohol de cada tipo de bebida (cerveza 4,5%; vino 13%; bebidas blancas 30%). La cifra obtenida quedó expresada en gramos.

Años de abandono del hábito de beber alcohol

Factores dentarios

Se registraron las siguientes variables dentarias:

Número de dientes perdidos: se registró bajo este concepto a la suma del número de dientes ausentes y de los dientes con extracción indicada, como indicadores de la historia de mal estado bucal. El criterio para definir la necesidad de extracción fue pérdida de corona dentaria con caries infragingival en el remanente radicular, malposición imposible de solucionar con ortodoncia, y movilidad grado III.

Irritación bacteriana crónica: se registró la irritación bacteriana crónica dividiendo la dentición en sextantes: superior derecho, anterosuperior, superior izquierdo, inferior derecho, anteroinferior, inferior izquierdo. Los sextantes que presenten dos o más dientes naturales aunque estén destinados a extracción, o rehabilitados con prótesis removibles, se consideraron sextantes evaluables. Los sextantes que presentaron un solo diente natural o protético fueron considerados no evaluables, y el diente remanente se incluyó en el sextante colindante. Se inspeccionaron todas las caras dentarias y se registró por sextante evaluable las variables pérdida de inserción, placa bacteriana y tártaro.

Pérdida de inserción: se registró el mayor valor con sonda tipo Marquis. Para el análisis estadístico será categorizada luego del muestreo final. En maxilares sin elementos dentarios se registró, según lo expresado por el paciente en la anamnesis,

y en forma dicotomizada SI-NO, la pérdida dentaria por enfermedad periodontal como indicador de la mayor categoría de pérdida de inserción.

Retención de placa bacteriana: se registró el mayor valor. Para los elementos dentarios o prótesis fijas fue categorizada en 0, 1, 2 y 3 según criterios utilizados en el índice de placa de Løe y Silness. Para prótesis removibles se inspeccionaron todas las caras de la prótesis, incluyendo la base, y fue categorizada en 0 (sin placa bacteriana ni tártaro visibles al pasar un explorador); 1 (con placa bacteriana visible al pasar el explorador); 2 (con placa bacteriana visible por inspección directa en tercio gingival o área similar); y 3 (con placa bacteriana visible por inspección directa en más del tercio gingival o área equivalente).

Tártaro: se registró el mayor valor. Para los elementos dentarios y prótesis fijas fue categorizado en 0, 1, 2 y 3 según criterios utilizados en el índice de tártaro de Greene-Vermillion. Para los elementos protéticos removibles se inspeccionaron todas las caras de la prótesis, incluyendo la base, y fue categorizado en 0 (sin tártaro); 1 (con tártaro en tercio gingival o área similar); 2 (con tártaro en tercios gingival y medio o área similar); y 3 (con tártaro en tres tercios o área similar).

Se registró en el grupo de estudio, respecto a pérdida de inserción, retención de placa bacteriana y tártaro, el mayor valor del o los sextantes adyacentes al cáncer, y el mayor valor de entre todos los sextantes evaluables, adyacente o no al cáncer; mientras que en el grupo control se registró el mayor valor de los sextantes evaluables.

Uso de prótesis removible: se registró en las categorías no usa prótesis removible, usa prótesis removible adaptada, y usa prótesis removible desadaptada. Se consideró prótesis removible desadaptada a aquella que no presentó estabilidad (bascula al presionar la prótesis contra el terreno protético) y/o retención (espontáneamente, al hablar o al masticar la prótesis se separa del terreno protético) (132,137).

Traumatismo crónico de la mucosa oral: El TCMO (142,146) se registró como presente cuando se observó cualquiera de las siguientes condiciones:

- lesión clínica constituida por alguna de las siguientes lesiones elementales: eritema, atrofia, pérdida de sustancia, queratosis, hiperplasia, leucoedema, indentaciones, fibrosis; de más de un mes de evolución, sin tendencia a la reparación; y en relación a cualquier agente físico dentario, protético o de cualquier otro origen, de existencia previa a la lesión, que contacte directamente con la lesión, ya sea por decúbito o durante movimientos funcionales y/o parafuncionales como deglución atípica, interposición lingual, mordisqueamiento o succión de mucosa bucal, estabilización de prótesis por presión de zonas móviles de mucosa bucal, masticación unilateral, y cualquier otro.

- historia de úlceras causadas por factores similares en el sitio de aparición posterior del tumor, de más de un mes de evolución.
- lesión presuntamente maligna en relación a similares factores presentes en boca antes de la percepción de aumento de volumen o pérdida de sustancia por parte del paciente.

En figuras 6 a 10 se observan algunos ejemplos de TCMO.



Fig. 6: Paciente de sexo femenino, 75 años de edad. La prótesis completa superior y la inferior no oclúan en sector de premolares y la superior presentaba bordes dentarios filosos, lo que permitía el mordisqueamiento de mucosa yugal desde hacía dos años. En mucosa yugal se observa una lesión rojiza, ligeramente elevada y vegetante, de no más de dos meses de evolución, cuyo diagnóstico histopatológico fue carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. La paciente no era fumadora ni bebedora, aunque presentaba lesiones clínicamente compatibles con liquen plano bucal (LPB) en fondo de surco vestibular inferior derecho.

Factores presentes: edad, IMC, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, DPM, HPV

Puntaje multifactorial: 61



Fig. 7: Paciente de sexo femenino, 74 años de edad, fumadora de más de 200.000 cigarrillos y bebedora de más de 500.000 gr de alcohol, con lesión sospechosa de infección por VPH en cara ventral de lengua. En borde de lengua se observa un tumor ulcerado de dos meses de evolución asociado a TCMO por la ausencia de 25 y 27 junto a interposición lingual (los diastemas de sector anterior indican también el empuje lingual); lo que permitía el impacto de 26 sobre el borde lingual desde hacía 12 años. El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma de células escamosas diferenciado.

Factores presentes: edad, tabaco, alcohol, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, VPH, As.

Puntaje multifactorial: 48



Fig. 8: Paciente de sexo femenino, 53 años de edad, no fumadora ni bebedora, con una lesión tumoral en borde de lengua, de superficie vegetante y verrugosa, rodeada de atrofia de papilas linguales. En cara ventral de lengua se presentaban lesiones compatibles con LPB queratótico. Al tener un maxilar superior atrésico y premolares y molares superiores palatinizados, sin guía canina que permita la desoclusión posterior, la paciente se traumatizaba el área desde hacía 3 años. El diagnóstico de la lesión tumoral fue carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado.

Factores presentes: edad, IMC, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, DPM, consumo de infusiones calientes, As.

Puntaje multifactorial: 59



Fig. 9: paciente de sexo masculino, 44 años de edad, no fumador, bebedor de más de 350.000 gr de alcohol, con erosión en borde lingual rodeada de verrugosidad, queratosis y manchas blancas compatibles con LPB. El área de verrugosidad, queratosis y erosión estaba en relación a TCMO por lingualización de 35 y 37 y prótesis parcial removible desadaptada, presentes en boca desde hacía 4 años. El diagnóstico histopatológico fue carcinoma verrugoso.

Factores presentes: género, alcohol, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, DPM

Puntaje multifactorial: 43



Fig. 10: Paciente de sexo masculino, fumador de más de 200.000 cigarrillos y bebedor de más de 600.000 gr. de alcohol, con lesión verrugosa en mucosa labial diagnosticada histopatológicamente como leucoplasia sin signos de malignidad. Luego de un año, se le fracturó la prótesis superior y a partir de entonces comenzó a traumatizar la zona, desarrollándose un tumor en la misma ubicación, con diagnóstico histopatológico de carcinoma verrugoso.

Factores presentes: edad, género, alcohol, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, DPM, consumo de infusiones calientes

Puntaje multifactorial: 58

Presencia de desórdenes potencialmente malignos

Se registró la presencia de lesiones con riesgo estadístico de transformación maligna:

Leucoplasia: se consideró, modificando el criterio sugerido por Grinspan, grado I cuando la lesión clínica era mancha, grado II cuando era queratosis, grado III cuando era verrugosidad, y grado IV cuando era una leucoplasia moteada (231), con diagnóstico clínico definitivo, según criterio de Van der Waal (232), confirmado o no por estudio anatomopatológico con hematoxilina-eosina(H/E).

Liquen plano bucal (LPB): se registró cuando la variedad clínica era atrófico, erosivo, ampollar, queratótico y/o escleroatrófico (233), con diagnóstico clínico definitivo, análogamente al criterio diagnóstico de leucoplasia, confirmado o no por estudio anatomopatológico con H/E.

Úlcera traumática crónica (UTC): su presencia se realizó con diagnóstico clínico en lesiones ulceradas por factores traumáticos de más de dos semanas de evolución, corroborado con prueba terapéutica.

Fibrosis submucosa: Lesiones blanquecinas difusas con cordones fibrosos palpables clínicamente, en pacientes con antecedente de consumo de nuez de betel, y con diagnóstico confirmado por estudio anatomopatológico con H/E (234).

Candidiasis crónica

Se consideró diagnóstico positivo de candidiasis crónica cuando hubo lesión clínica compatible con diagnóstico de candidiasis crónica y con presencia de *Candida* confirmada por examen microscópico directo de frotis de la lesión con coloración de PAS y/o por cultivo (235). Las muestras para examen directo y cultivo de *Cándida* fueron procesadas por la Cátedra de Química Biológica "B" de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba.

Infección por VPH

Se consideró diagnóstico presuntivo de VPH por presencia de lesiones blancas, brillantes, planas y extendidas en superficie, con parches o placas ligeramente elevados y con o sin halo eritematoso, o lesiones de mucosa bucal blancas, extendidas en superficie y francamente verrugosas (128), como se ven en figs. 7 y 11; corroborada por presencia de al menos un signo indirecto de infección por VPH en frotis directo y/o en estudio anatomopatológico con H/E. Los signos indirectos de infección por VPH incluidos fueron binucleación, gránulos intracitoplasmáticos, halo claro perinuclear (tipo coilocito) y núcleo hipercromático. Las citologías fueron realizadas con citobrush, obteniendo la muestra del estrato superior del epitelio y

coloreada con técnica de Papanicolau y procesadas por el laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba.

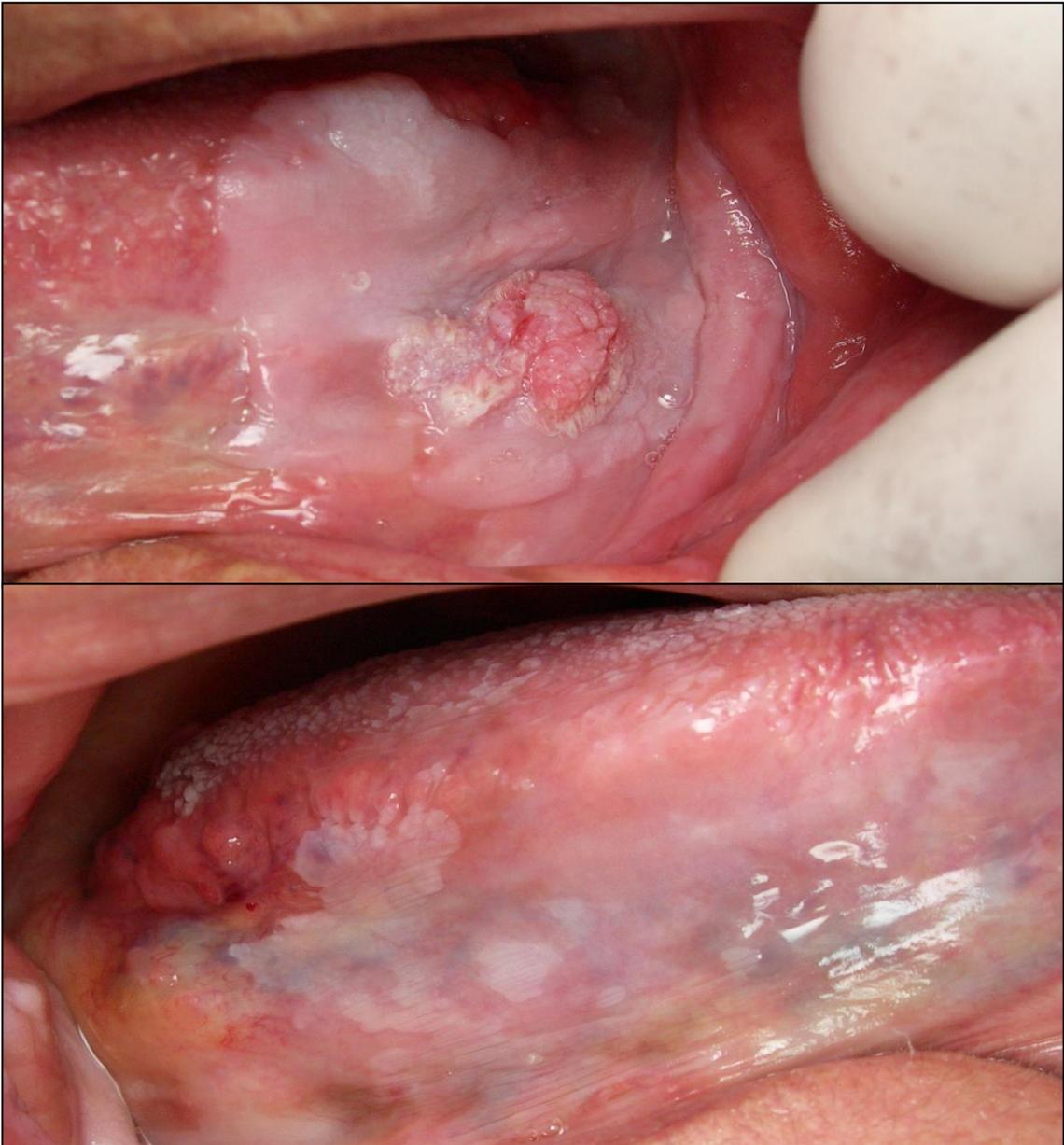


Fig. 11: Paciente de sexo femenino, 84 años de edad, fumadora de 50.000 cigarrillos y bebedora de 60.000 gr. de alcohol, con tumor verrugoso en piso de boca y cara ventral de lengua. Rodeando al tumor y también del lado opuesto se observan lesiones blancas, en sectores planos, y en otros algo elevadas, compatibles con infección por VPH. Del lado izquierdo las lesiones eran traumatizadas por el flanco sobreextendido de una prótesis completa inferior sin retención.

Factores presentes: edad, IMC, tabaco, alcohol, pérdida dentaria, prótesis removible desadaptada, TCMO, DPM, HPV, consumo de infusiones calientes

Puntaje multifactorial: 64

Índice de masa corporal

Se midió peso y altura a todos los pacientes con el mismo instrumental calibrado, y se obtuvo el IMC con la fórmula peso/altura² (236).

Dieta Protectora

Se registró el consumo semanal de alimentos con efecto protector de cáncer bucal según estudios previos (77,189,190,192–194): vegetales frescos o cocidos (no fritos ni asados ni en guisos con carne), frutas y lácteos. Los vegetales incluidos fueron: zanahoria, calabaza, calabacín, zapallo, zapallitos, coliflor, brócoli, verduras de hojas verdes, tomate, chauchas o cualquier otro vegetal de color amarillo, naranja o verde. No fueron incluidos tubérculos como papa y batata.

Mate y otras infusiones

Consumo de mate con bombilla u otras bebida calientes: se registró la cantidad ingerida diariamente, y la temperatura de consumo con las siguientes categorías: Frío (conocido como tereré); Caliente (con agua sin hervir o hervida con agregado de agua fría); Muy caliente (con agua hervida en termo, o en pava sobre fuente de calor); No consume (198–201).

Exposición ambiental o laboral a otros carcinógenos

Hidroarsenicismo crónico regional endémico argentino (HACRE): se registró como presente cuando el paciente fue residente en zona arsenical por 10 años o más, consumiendo agua de pozo (222).

Exposición a carcinógenos ambientales o laborales: se consideró presente cuando el paciente estuvo expuesto a sustancias reconocidas como carcinógenos por la OMS durante 10 años o más (91,206–212,237).

Historia familiar de cáncer

Se consideró en familiares de hasta segundo grado de consanguinidad con diagnóstico de cáncer (225).

Reproducibilidad de variables

Las variables que requerían su determinación mediante un operador fueron analizadas en su reproducibilidad. Las variables DPM, candidiasis, VPH y TCMO fueron registradas por dos operadores en el grupo de estudio, mientras que las variables dieta, dientes perdidos, pérdida de inserción, placa bacteriana, tártaro e

historia de TCMO fueron registradas por dos operadores en veinte pacientes del grupo de control. Las variables fueron analizadas mediante test Tau-b de Kendall, y las que presentaron un coeficiente de concordancia menor a 0.6 fueron eliminadas del modelo estadístico (37).

Análisis estadístico

Todas las variables fueron categorizadas en forma dicotómica. Para las variables continuas la categorización se realizó luego de la obtención de los datos. Las variables que representen un mismo factor de riesgo fueron comparadas para seleccionar la variable más significativa. Las variables seleccionadas inicialmente conformaron el modelo estadístico univariado completo, que fue analizado mediante X^2 . Las variables significativas según el modelo univariado fueron incluidas en el modelo multivariado, y la asociación entre la presencia de cáncer bucal y las variables predictoras propuestas se evaluó mediante regresión logística múltiple, utilizando el programa R versión 2.6.1 2007 (The R Foundation for Statistical Computing: www.r-project.org). El modelo final se conformó mediante stepwise backward fijando como criterio de salida aquellos con $p > 0,05$. Se calcularon los odds ratio de las variables incorporadas en los modelos univariado y multivariado, con sus correspondientes intervalos de confianza de 95 %.

Desarrollo de sistema de puntaje: Se construyó un primer modelo estadístico asignando un punto por cada variable significativa según el análisis univariado. Utilizando la metodología sugerida por Le Gall (238), se asignó un valor a cada variable con poder predictivo, redondeando al número entero más cercano el valor del OR. Con esos puntajes se construyeron el segundo modelo, formado por todas las variables significativas del análisis univariado; el tercero, constituido por las variables significativas del análisis univariado que no requieran de inspección clínica para su registro, y el cuarto, conformado por las variables significativas según el análisis multivariado. Para cada modelo se calculó el puntaje individual para cada paciente sumando los valores individuales de cada variable que hubiere presentado, tanto del grupo de estudio como del grupo control. Todos los pacientes se agruparon, sin distinción de grupo de origen, en categorías de acuerdo al puntaje total obtenido. Se obtuvo el OR de cáncer bucal entre las categorías formadas, analizando a partir de dichos datos la sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud según prevalencia de cada uno de los tres modelos. Se consideraron como válidos los puntos de corte para el índice obtenido cuando la sensibilidad y la especificidad fueran superiores a 75

%. Se confeccionaron curvas ROC para analizar la confiabilidad en la categorización que generan los distintos modelos (239).

Validación interna

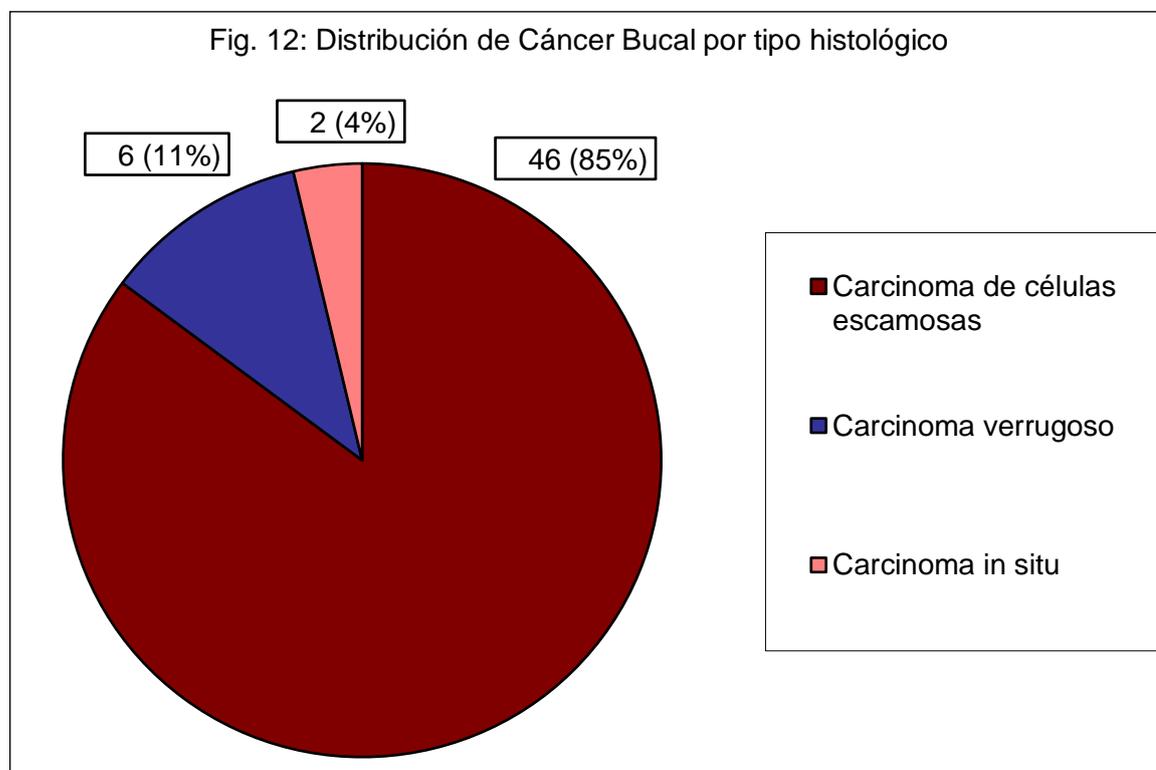
Para conocer si la RPC desarrollada asigna correctamente los individuos a las categorías de bajo y alto riesgo se realizó estimación del error por validación cruzada (leave-one-out), que permite disminuir el sesgo y la varianza en la estimación del error de mala clasificación. En este caso el método de clasificación fue supervisada (discriminante).

Con el mismo objetivo se graficaron dos curvas ROC con los valores predichos obtenidos con un modelo multivariado, cuyas variables explicativas fueron las variables significativas obtenidas mediante análisis univariado, y cuyas variables respuesta fueron la condición de cáncer/control y de bajo riesgo/alto riesgo.

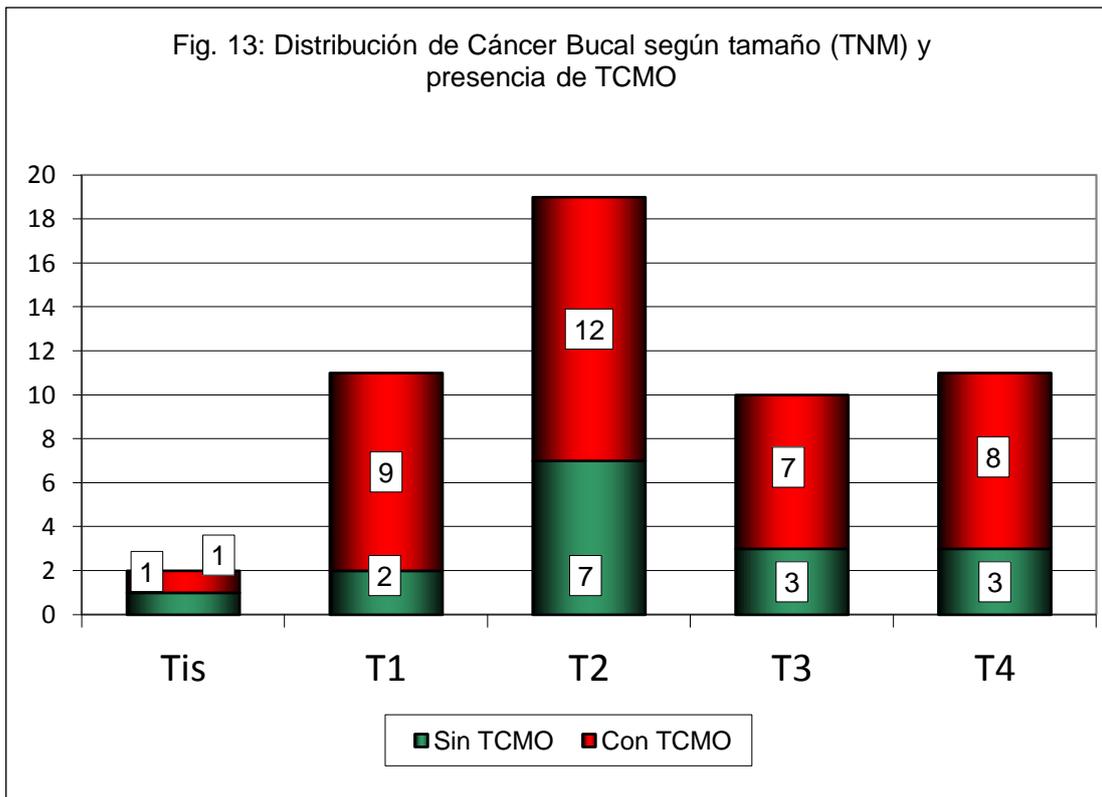
Resultados

Fueron incluidos en el presente estudio 53 pacientes (29 hombres y 24 mujeres) del grupo de estudio y 100 pacientes (36 hombres y 64 mujeres) del grupo control. La edad de los pacientes incluidos tuvo una media de 52,4 años, con un rango de 19 a 88 años. En el grupo de estudio la edad media fue de 63 años, con un rango entre 23 y 88 años; mientras que en el grupo control la media fue de 46,7 años con un rango entre 19 y 74 años.

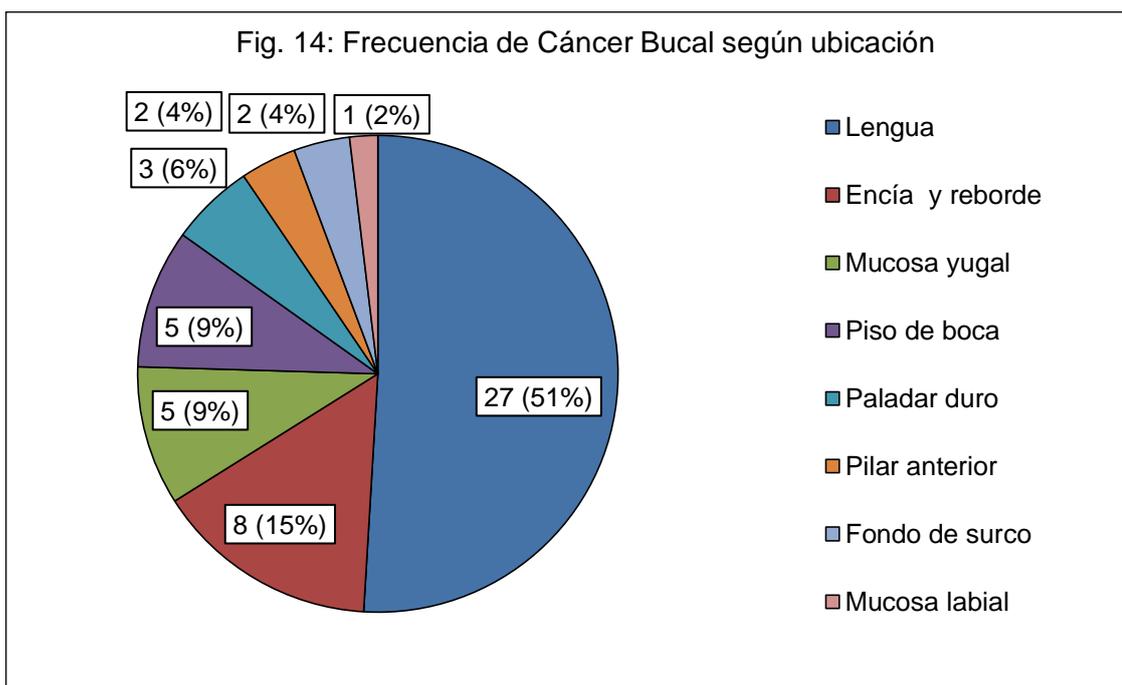
De los 53 pacientes incluidos en el grupo de estudio, 2 presentaron diagnóstico de carcinoma in situ (4%), 6 de carcinoma verrugoso (11%), y los 45 restantes de carcinoma de células escamosas infiltrante (85%) (Fig. 12).



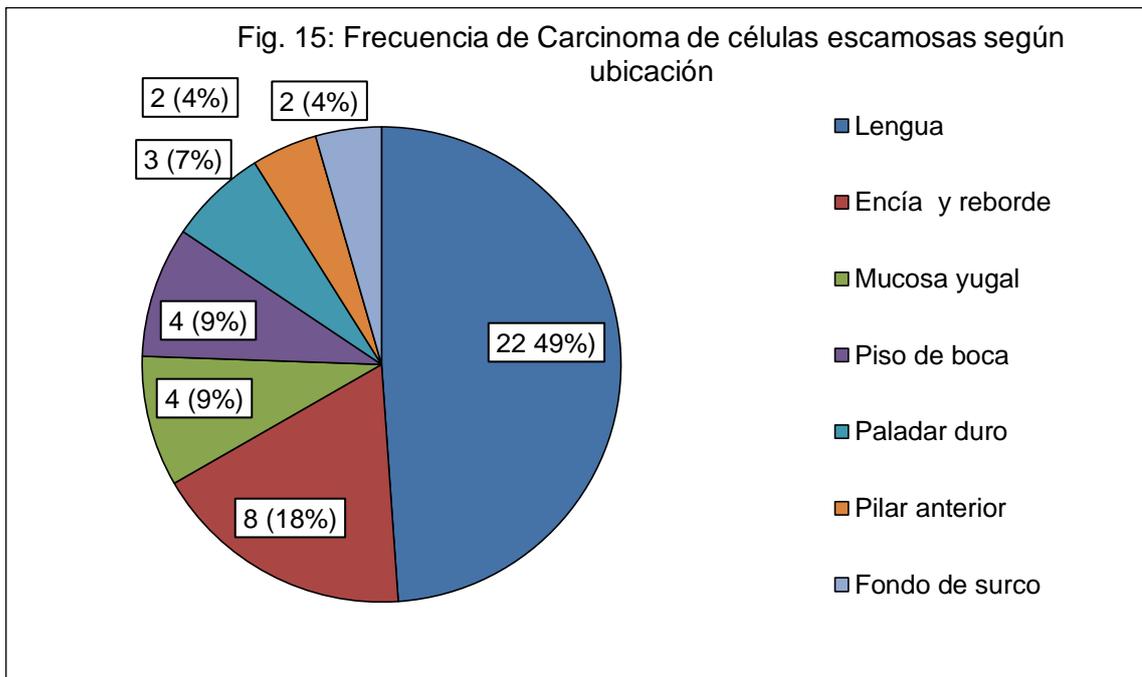
En cuanto al tamaño de las lesiones según nomenclatura TNM, 32 (60 %) cánceres fueron clasificados como Tis, T1 o T2, mientras que 21 (40 %) cánceres fueron clasificados como T3 o T4 (Fig. 13)



El número de casos y su respectivo porcentaje, según ubicación de las lesiones fue la siguiente: lengua (salvo 1 en cara ventral, todas en borde) 27 (51%); encía (incluyendo reborde desdentado) 8 (15%); piso de boca 5 (9%); mucosa yugal 5 (9%); paladar duro 3 (6%); pilares anteriores 2 (4%); fondo de surco vestibular 2 (4%); y mucosa labial 1 (2%) (Fig. 14).



De los dos carcinomas in situ, uno se ubicó en borde lingual y el otro en piso de boca. Los carcinomas verrugosos se ubicaron cuatro en lengua (uno en cara ventral), uno en mucosa labial y otro en mucosa yugal. Entre los carcinomas de células escamosas, la ubicación más frecuente fue lengua, seguida de encía y/o reborde, piso de boca, mucosa yugal, paladar duro, fondo de surco y pilares anteriores, con un número de casos, respectivamente, de 22, 8, 4, 4, 3, 2 y 2; manteniéndose así el porcentaje de carcinoma de células escamosas lingual en aproximadamente la mitad del total de los carcinomas de células escamosas intrabucales (Fig. 15).



Reproducibilidad de variables bajo estudio

La reproducibilidad de las variables DPM, candidiasis, VPH, TCMO, dieta, dientes perdidos, pérdida de inserción, nivel de placa bacteriana, nivel de tártaro, e historia de TCMO presentaron coeficientes de concordancia presentados en tabla 1.

Tabla 1: Reproducibilidad de variables		
Variable	Coefficiente de concordancia	P valor
Traumatismo crónico de la mucosa oral ^a	1	< 0.0001
Dieta ^a	0.77	0.000
Dientes perdidos ^a	0.79	0.000
Desórdenes potencialmente malignos ^a	0.66	0.004
Pérdida de inserción ^a	0.65	0.000
Candidiasis crónica ^a	0.60	0.01
VPH ^a	0.60	0.01
Nivel de placa bacteriana ^a	0.54	0.000
Nivel de tártaro ^a	0.41	0.039
Historia de traumatismo crónico de mucosa oral ^b	0.129	0.549
^a Tau-b de Kendall		
^b Kappa		

Teniendo en cuenta que la bibliografía sugiere un coeficiente de concordancia de 0.6 o superior para considerar la variable como reproducible, se eliminaron del modelo estadístico las variables nivel de placa bacteriana, nivel de tártaro e historia de TCMO.

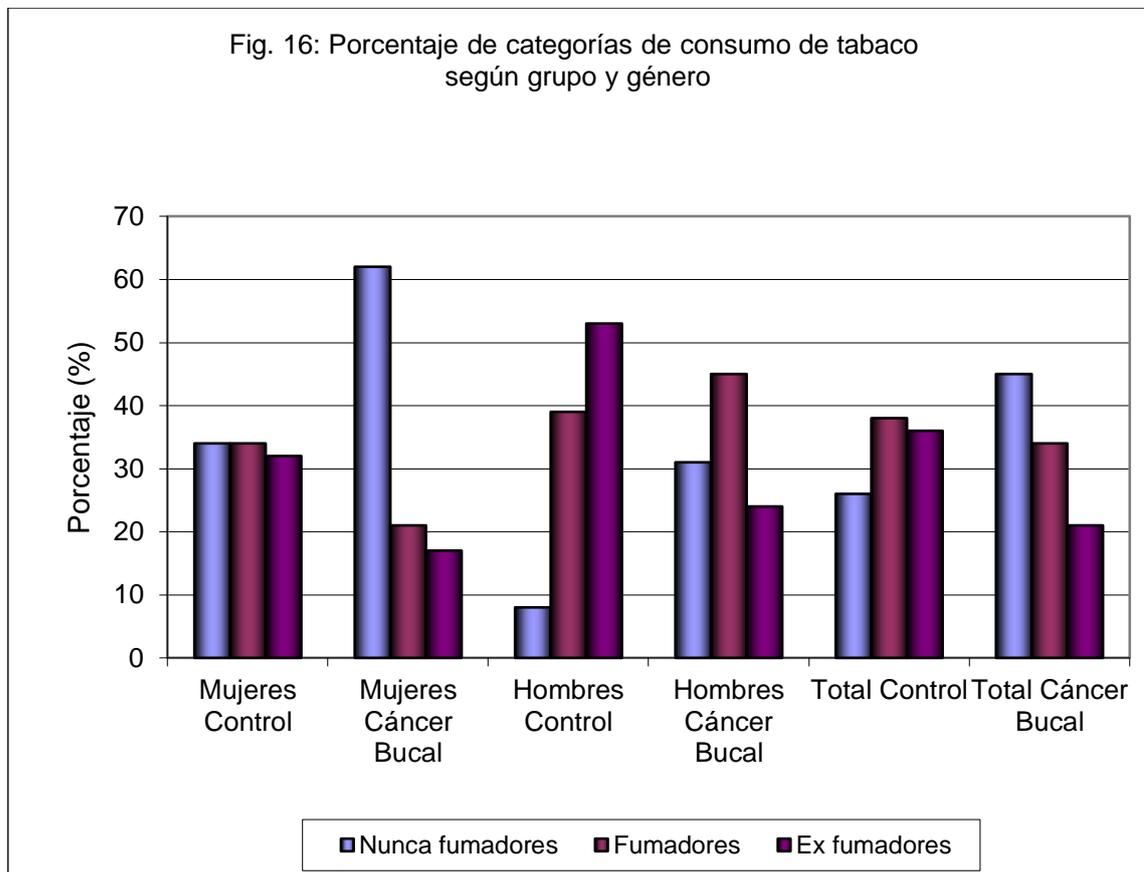
Selección de variables para el modelo final

Algunos factores de riesgo fueron registrados a través de una sola variable, mientras que otros fueron registrados mediante diversas variables. Los primeros quedaron directamente seleccionados integrar el modelo estadístico univariado. Estas variables fueron Edad, Género, IMC, DPM, Candidiasis crónica, VPH, Dieta protectora, HACRE y ECAL. Los restantes factores de riesgo requirieron definir y seleccionar cuál variable era más representativa.

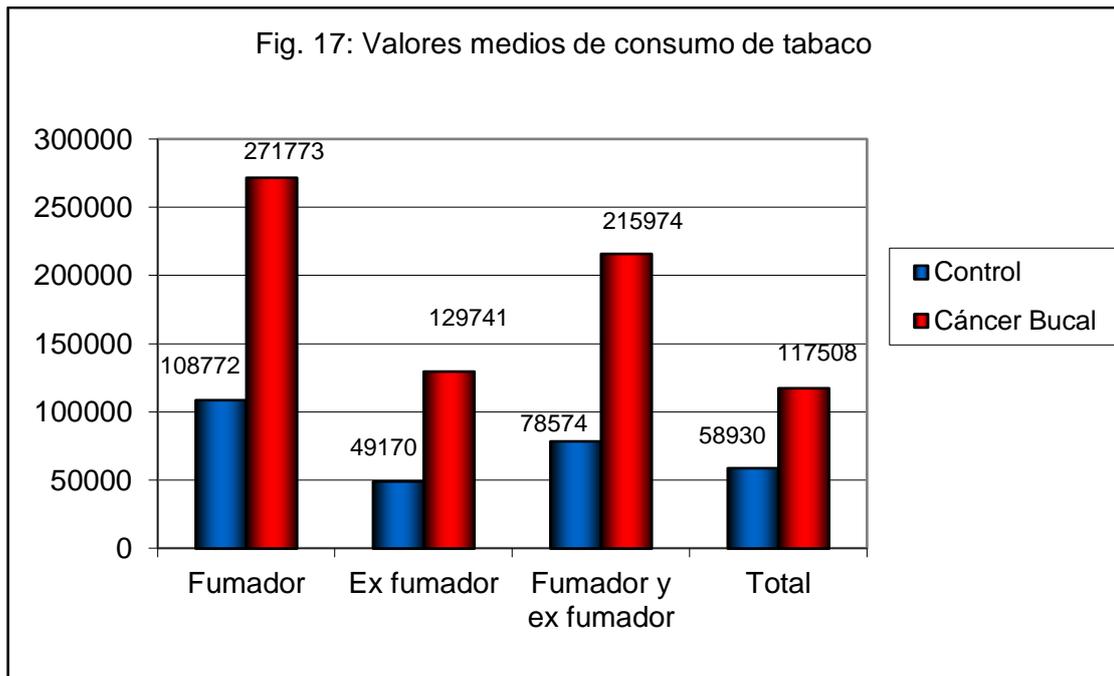
Tabaco

Entre las variables referidas a consumo activo de tabaco la variable Consumo de tabaco, expresada en forma cualitativa en categorías no fumador, fumador y ex-fumador no permite discriminar la relación dosis-efecto que posee el consumo de tabaco. De hecho, en el presente estudio, el porcentaje de fumadores y ex-fumadores en el grupo de control fue superior al del grupo de estudio, (Fig. 16) y al no resultar representativa del riesgo de cáncer bucal no fue seleccionada para el modelo estadístico.

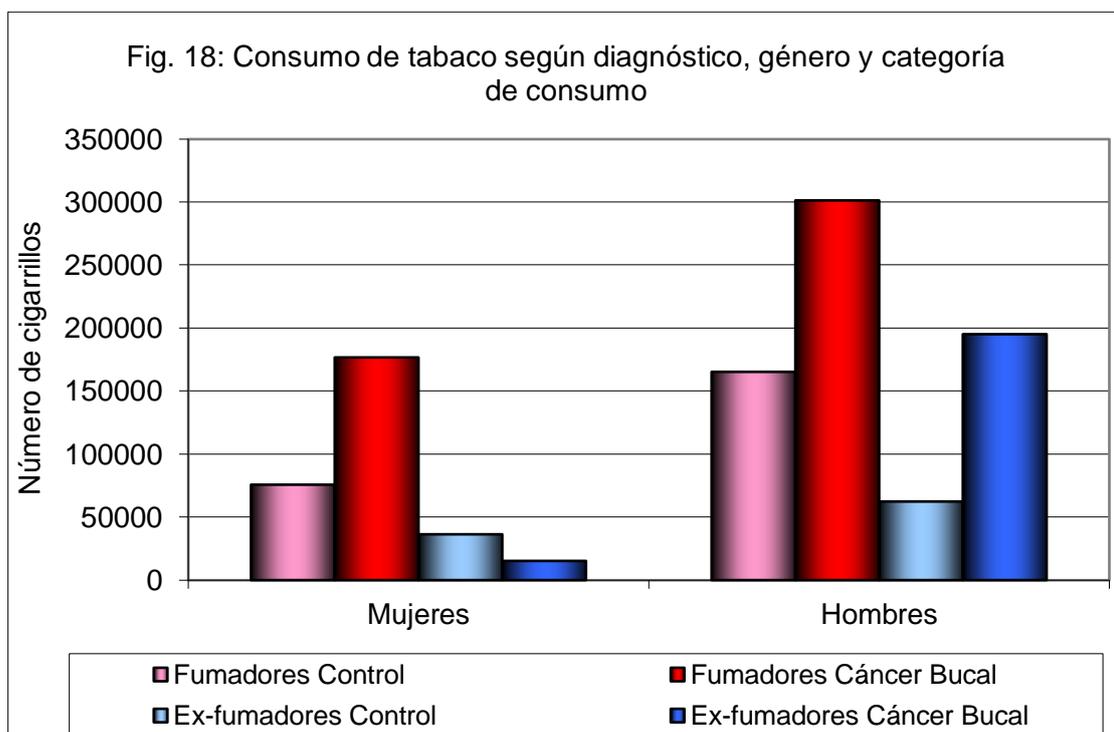
Asimismo en figura 16 puede observarse una diferencia del consumo de tabaco asociada al género, con un mayor porcentaje de nunca fumadores entre las mujeres y con mayor porcentaje de fumadores y ex-fumadores entre los hombres, dentro de cada grupo.



El consumo acumulado de tabaco fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo control, tanto para fumadores como ex-fumadores (Fig. 17),



Al discriminar por género, el consumo acumulado de tabaco fue mayor en hombres, tanto fumadores como ex-fumadores, y tanto en el de estudio como en el control. Además se observa que el mayor consumo en ex-fumadores con cáncer bucal comparado con ex-fumadores del grupo control, se debe al mayor consumo de hombres ex-fumadores; ya que las mujeres ex-fumadoras con cáncer bucal tienen menor promedio de consumo que las mujeres ex-fumadoras del grupo control (Fig. 18).



Las medias de las variables Años de consumo de tabaco, Cigarrillos diarios CAT y CAT por períodos fueron superiores en el grupo de estudio, aunque resultaron estadísticamente significativa las variables CAT y CAT por períodos, un poco más esta última (Tabla 2). La asociación de dichas variables con cáncer bucal, analizada mediante X^2 y categorizando según la media y la mediana del grupo control, no resultó estadísticamente significativa para ninguna. Al establecer un punto de corte arbitrario en 100000 cigarrillos para categorizar las variables referidas a consumo de tabaco, sólo presentó asociación estadísticamente significativa mediante X^2 la variable CAT por períodos, (Tabla 3) de manera que se incluyó esta variable en el modelo estadístico. La variable Años de abandono del hábito de fumar se analizó mediante X^2 entre fumadores y ex-fumadores, con un valor de X^2 de 1.66, OR 0.56 (IC 95 % 0.23-1.35) y p 0.19, con una disminución del riesgo para quienes dejaron de fumar estadísticamente no significativa. Independientemente de este resultado esta variable no resultó aplicable al modelo estadístico, pues no permite incluir a los nunca fumadores.

Tabla 2: Análisis estadístico de valores de medias de consumo de tabaco			
Variable	Control (n=100)	Cáncer Bucal (n=53)	p-valor
Años de consumo de tabaco	13.64	17.42	0.2298
Cigarrillos por día	8.31	8.64	0.8486
Consumo acumulado de tabaco	62504.81	119003,77	0.0250
Consumo acumulado de tabaco por períodos	58930.71	117508.77	0.0204
Prueba T para muestras Independientes, bilateral			

Tabla 3: Análisis estadístico de puntos de corte de consumo de tabaco								
Variable	Categoría	Control	Cáncer	χ^2	p	OR	IC95%	
							LI	LS
Años de consumo de tabaco								
Según media de grupo control	<13.6*	57	30	2,2E-03	0.96	1.02	0.52	1.98
	13.6 o +	43	23					
Según mediana de grupo control	< 10*	49	27	0.05	0.81	0.93	0.48	1.79
	10 o +	51	26					
Según criterio arbitrario	< 20*	65	31	0.63	0.42	1.32	0.67	2.60
	20 o +	35	22					
Cigarrillos por día								
Según media de grupo control	< 8.3	62	31	0.18	0.67	1.16	0.59	2.27
	8.3 o +	38	22					
Según mediana de grupo control	< 5*	51	28	0.05	0.83	0.93	0.48	1.80
	5 o +	49	25					
Según criterio arbitrario	< 10*	62	31	0.18	0.67	1.16	0.59	2.27
	10 o +	38	22					
Consumo acumulado de tabaco								
Según media de grupo control	< 62504.8*	67	30	1.61	0.20	1.56	0.79	3.07
	62504.8 o +	33	23					
Según mediana de grupo control	< 19000*	50	28	0.11	0.74	0.89	0.46	1.73
	19000 o +	50	25					
Según criterio arbitrario	< 100000*	77	33	3.72	0.053	2.03	0.99	4.16
	100000 o +	23	20					
Consumo acumulado de tabaco por períodos								
Según media de grupo control	< 58930*	69	30	2.33	0.12	1.71	0.86	3.38
	58930 o +	31	23					
Según mediana de grupo control	< 20000*	50	28	0.11	0.74	0.89	0.46	1.73
	20000 o +	50	25					
Según criterio arbitrario	< 100000*	79	32	6.03	0.014	2.47	1.19	5.09
	100000 o +	21	21					
* Categoría de referencia								

Tabaquismo pasivo

Del total de pacientes incluidos, 6 pacientes no pudieron especificar tiempo de exposición (tres en cada grupo). Como esos pacientes relataron haber estado expuestos al humo de tabaco ambiental, se los incorporó en la tabla de contingencia con el valor de la mediana de su respectivo grupo de origen (Grupo de estudio: 15;

grupo control: 18). El análisis mediante χ^2 categorizando la población bajo estudio según la media y la mediana del grupo control no mostró diferencias estadísticamente significativas. La categorización según un criterio arbitrario, tomando como referencia 20 años de tabaquismo pasivo, si bien mostró un ligero aumento del riesgo, éste resultó estadísticamente no significativo. (Tabla 4) El riesgo permaneció no significativo cuando se discriminó según consumo de tabaco, ya que los no fumadores presentaron un OR de 1.14 (IC 95% 0.36-3.54), mientras que los fumadores y ex-fumadores presentaron un OR de 0.86 (IC 95% 0.36-2.04).

Tabla 4: Análisis estadístico de tabaquismo pasivo									
Variable	Categoría	Control	Cáncer	χ^2	p	OR	IC95%		
							LI	LS	
Según media de grupo control	<18.2*	56	28	0.14	0.7	1.13	0.6	2.2	
	18.2 o +	44	25						
Según mediana de grupo control	< 18*	49	28	0.2	0.4	0.85	0.4	1.6	
	18 o +	51	25						
Según criterio arbitrario	< 20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	
	20 o +	39	25						

* Categoría de referencia

Alcohol

El porcentaje de pacientes bebedores y/o ex bebedores fue superior en el grupo de estudio, atribuible fundamentalmente a un mayor consumo de alcohol en hombres (Fig.19). Los valores de las medias de las variables referidas al consumo de alcohol (Años de consumo de alcohol, Consumo semanal de alcohol en litros, CAA en litros y CAA en gramos) también fueron mayores en el grupo de estudio (Tabla 5). Estas variables fueron analizadas mediante χ^2 , categorizando las variables según la media del grupo control, y en todos los casos presentaron una asociación estadísticamente significativa con cáncer bucal. Sin embargo, la variable CAA en gramos fue la que presentó mayor significación estadística y un OR mayor, y por ende es la variable que se incluyó en el modelo estadístico univariado. (Tabla 6)

Fig. 19: Porcentaje de categorías de consumo de tabaco según grupo y género

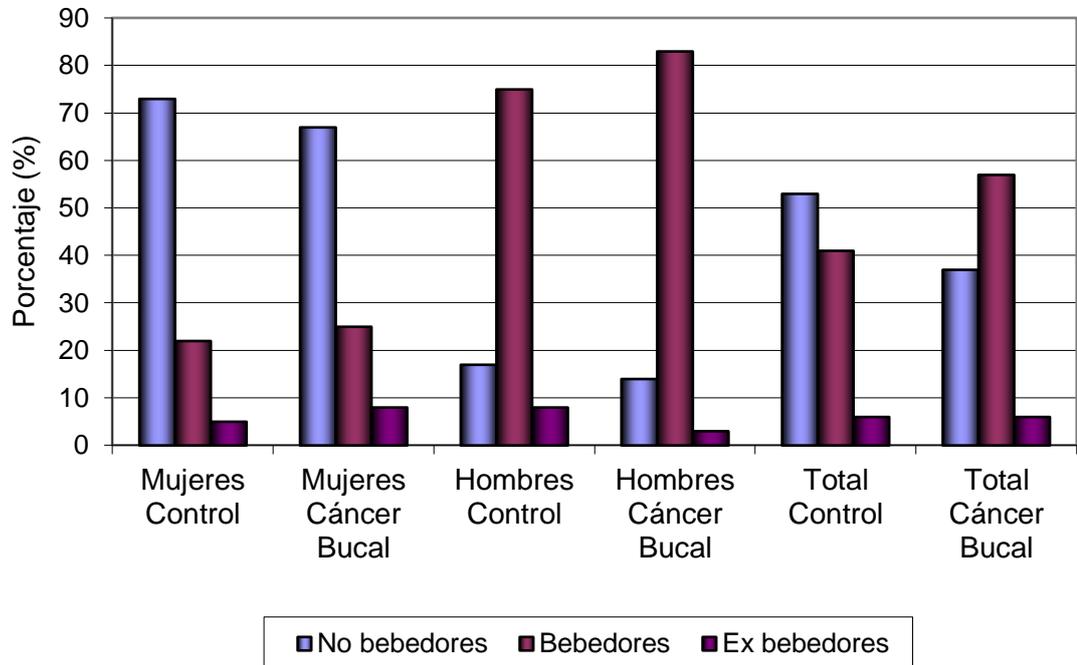


Tabla 5: análisis estadístico de comparación de medias de consumo de alcohol

Variable	Control (n=100)	Cáncer Bucal (n=53)	p-valor
Años de consumo	11.66	25.58	0.0002
Consumo semanal en litros	1.08	1.66	0.1799
Consumo acumulado de alcohol en litros	929.71	3009.53	0.0008
Consumo acumulado de alcohol en gramos	72793.92	297512.80	0.0004

Prueba T para muestras Independientes, bilateral

Tabla 6: Análisis estadístico de categorías de consumo de alcohol								
Variable	Categoría	Control (n=100)	Cáncer (n=53)	χ^2	p	OR	IC95% LI	LS
Años de consumo	< 11*	63	19	10.27	0.0013	3.04	1.52	6.09
	11 o +	37	34					
Consumo semanal (litros)	< 1,08*	80	32	6.8	0.009	2.62	1.25	5.48
	1,08 o +	20	21					
Consumo acumulado de alcohol (litros)	< 929*	78	26	13.33	0.0002	3.68	1.79	7.54
	929 o +	22	27					
Consumo acumulado de alcohol (gramos)	< 72793*	81	26	16.81	<0.0001	4.43	2.14	9.16
	72793 o +	19	27					

* Categorías de referencia, según medias de grupo control

Consumo de infusiones

La categorización por temperatura de las infusiones presentó grupos con distribución muy desigual, con un muy pequeño número de personas que tomaban infusiones tibias, lo que determinó que la categorización de consumo de infusiones se realice teniendo en cuenta otros aspectos. El consumo de mate (SI/NO) y la cantidad de mate consumida, ya sea solo o agregando otras infusiones, fueron analizadas mediante χ^2 . En el grupo de estudio la media de consumo de bebidas calientes fue de 0.81 litros por día, mientras que en el grupo control fue de 1.2 litros por día. No consumir mate, o consumir menos de un litro de mate por día, o consumir menos de un litro de mate y/u otras infusiones por día presentaron un aumento del riesgo de cáncer bucal; pero en el caso de consumo de menos de un litro de mate por día el aumento del riesgo no fue estadísticamente significativo. El aumento del riesgo fue levemente más significativo para el consumo de un litro o más de mate y/u otras infusiones, y por ello fue la variable elegida para integrar el modelo estadístico (Tabla 7). La media de consumo de infusiones calientes en el grupo de mayor consumo, fue de 1.8 y 2.07 litros por día para los grupos de estudio y control respectivamente.

Virus del Papiloma Humano

La presunción clínica de VPH fue registrada en 16 pacientes del grupo de estudio y en 3 pacientes del grupo control. En el grupo de estudio, 10 de los 16 fueron mujeres, y sólo un paciente presentó menos de 45 años de edad.

Tabla 7: Análisis estadístico de categorías de consumo de mate y/o infusiones calientes								
Variable	Categoría	Control	Cáncer	χ^2	p	OR	IC95%	
							LI	LS
Consumo de mate	NO*	25	25	7.7	0.005	2.7	1.3	5.4
	SI	75	28					
Cantidad de mate	=o>1 lt/día*	37	12	3.3	0.07	2.0	0.9	4.3
	<1 lt/día	63	41					
Cantidad de mate y otras infusiones	=o>1 lt/día*	50	14	7.8	0.004	2.8	1.3	5.7
	<1 lt/día	50	39					

* Categoría de referencia

Factores dentarios

Pérdida de inserción: en el grupo de estudio se presentaron 16 pacientes que no pudieron ser incorporados debido a que eran desdentados totales y resultó imposible registrar dicha variable. Debido a la magnitud de pacientes imposibles de incorporar en el registro, se decidió excluirla del modelo estadístico. Con los pacientes en los cuales se pudo registrar esta variable (n=135: grupo de estudio 37; grupo control 98), se realizó su categorización según mediana del grupo control (0: = o < 5 mm; 1: > 5 mm). El test de X^2 de Pearson, tomando mostró un valor de 9.75 con una significación estadística de 0.0018, a la vez que mostró un OR de 3.6 (IC 95% 1.57-8.24) para aquellos individuos con más de 5 mm de pérdida de inserción.

Las variables dientes ausentes y a extraer, TCMO y prótesis desadaptadas, fueron incluidas en el modelo estadístico.

Las variables dentarias fueron analizadas entre sí mediante X^2 de Pearson. La presencia de prótesis desadaptadas estuvo relacionada con las variables TCMO y dientes ausentes y a extraer, con OR respectivamente de 3.74 (IC 95% 1.8-7.74 p=0.0003) y 11.84 (IC 95% 8.5-31.16 p<0.0001); mientras que no hubo relación estadísticamente significativa entre estas dos últimas (OR 1.16 IC 95% 0.62-2.19). Además, en el grupo control, la presencia de prótesis removible desadaptada estuvo relacionada con candidiasis crónica (OR 9.38 IC 95% 2.56-34.29 p=0.0002); mientras que en el grupo de estudio no hubo relación estadísticamente significativa entre dichas variables (OR 1.05 IC 95% 0.28-3.93).

La variable TCMO fue analizada en relación al número de dientes defectuosos, mediante prueba T para muestras independientes, el cual indicó una media de 2.49 dientes defectuosos para el grupo de pacientes sin TCMO contra una media de 2.82 para los pacientes con TCMO (p=0.4279). Asimismo se analizaron estas variables entre sí mediante X^2 de Pearson, categorizando al número de dientes defectuosos

según la mediana del grupo control, con un OR de 1.15 (IC 95% 0.6-2.17). La variable TCMO fue analizada en relación al tamaño del tumor, según clasificación TNM, agrupando los casos de cáncer bucal en tres categorías: $T_{is} + T_1$; T_2 ; $T_3 + T_4$ (Fig. 13). Los casos de cáncer bucal sin trauma y con trauma fueron respectivamente, 3 y 10 para $T_{is} + T_1$; 7 y 12 para T_2 ; y 6 y 15 para $T_3 + T_4$. El análisis estadístico mediante X^2 indicó $p=0.69$. Categorizando el tamaño del tumor en forma binaria, en tamaños iniciales ($T_{is} + T_1 + T_2$) contra tamaños avanzados ($T_3 + T_4$), el análisis estadístico mediante X^2 mostró un valor de 0.04, con un OR de 0.88 (IC 95% 0.26-2.94), y $p=0.84$.

Desórdenes potencialmente malignos

En el grupo control se detectaron 3 DPM (1 leucoplasia, 1 LPB queratótico y 1 UTC); mientras que en el grupo de estudio se observaron 23 DPM (5 leucoplasias, 15 LPB y 3 UTC).

Historia familiar de cáncer

La historia familiar de cáncer de boca en ambos grupos fue muy escasa, ya que sólo se presentó un antecedente por grupo. El análisis de historia familiar de cáncer se realizó teniendo en cuenta la historia familiar de cáncer de tracto aerodigestivo superior, y la historia familiar de cáncer en general. Teniendo en cuenta la HFC de tracto aerodigestivo superior, se presentaron 5 casos en el grupo de estudio y 7 en el grupo control con un OR de 1.38 (IC 95% 0.44-4.59 $p=0.75$, test de Fisher). Al analizar la HFC en general, el número de casos en el grupo de estudio fue de 30 mientras que en el grupo control fue de 65, con un OR de 0.7 (IC 95% 0.3-1.4 $p=0.3$, test de X^2).

Modelos estadísticos

Las variables utilizadas para integrar el modelo univariado inicial se observan en la tabla 8, en la cual figuran también las categorías establecidas para cada variable y los criterios de corte. Los resultados del análisis univariado mediante X^2 de Pearson, con las variables ordenadas según valor de OR se observan en tabla 9. De acuerdo a los resultados del test univariado se excluyeron del modelo estadístico a las variables estadísticamente no significativas: Tabaquismo pasivo, Candidiasis crónica, Dieta protectora, ECAL y HFC.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas según el análisis univariado (DPM, HACRE, VPH, TCMO, CAA, IMC, edad, consumo de infusiones, prótesis desadaptada, género, dientes perdidos y CAT) fueron incluidas en el análisis multivariado por regresión logística, que se observa en tabla 10, resultando significativas según este análisis las variables DPM, HACRE, VPH y TCMO.

Tanto para el análisis univariado como para el multivariado, el valor del OR de las variables estadísticamente significativas fue redondeado al número entero más cercano. El valor obtenido fue asignado como valor de cada variable para la construcción del sistema de puntaje (Tabla 11).

Tabla 8: Variables incluidas en modelo estadístico univariado		
Variable	Categoría	Criterio de corte
Edad	= o < 45 años* > 45 años	Llewelyn y col.(89,230)
Género	Femenino* Masculino	
Índice de masa corporal	= o > 29.29* < 29.29	Mediana del grupo control
Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	< 100000 = o > 100000	Arbitrario
Tabaquismo pasivo	< 20 años = o > 20 años	Arbitrario
Consumo acumulado de alcohol	< 72793 gr* = o > 72793 gr	Media del grupo control
Consumo de infusiones calientes (litros)	= o > 1* < 1	Mediana de grupo control
Dientes perdidos	= o < 13* > 13	Mediana del grupo control
Traumatismo crónico de la mucosa oral	No* Si	Según inspección clínica
Prótesis desadaptada	No* Si	Según inspección clínica
Desórdenes potencialmente malignos	No* Si	Según diagnóstico clínico y/o histopatológico
Candidiasis crónica	No* Si	Según presunción clínica confirmada por frotis o cultivo
VPH	No* Si	Según presunción clínica e histológica (por citología o biopsia)
Dieta protectora (porciones semanales)	= o < 16 > 16	Mediana de grupo control
Exposición a carcinógenos ambientales y laborales	< 10 años* = o > 10 años	Según anamnesis
Hidroarsenicismo crónico regional endémico	< 10 años* = o > 10 años	Según anamnesis
Historia familiar de cáncer	No* Si	Según anamnesis
* Categoría de referencia		

Tabla 9: Análisis univariado																																																																																																																																																																																																																		
Variable	Categoría	Control	Cáncer	χ^2	p	OR	IC95% LI LS		PRA %																																																																																																																																																																																																									
Desórdenes potencialmente malignos	No*	97	30	40.0	0.0001	24.7	7.5	81.8	73																																																																																																																																																																																																									
	Sí	3	23							VPH	No*	97	37	23.5	0.0001	13.9	4.1	47.0	67	Sí	3	16	Hidroarsenicismo crónico regional endémico°	<10 *	96	38	18.8	0.0001	9.4	2.9	30.3	64	=0> 10	4	15	Edad°	=0< 45 *	47	6	19.4	<0.0001	6.9	2.7	17.7	75	>45	53	47	Trauma crónico de la mucosa oral	No*	64	15	17.6	0.0001	4.5	2.2	9.2	63	Sí	36	38	Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60	=0>72793	19	28	Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30
VPH	No*	97	37	23.5	0.0001	13.9	4.1	47.0	67																																																																																																																																																																																																									
	Sí	3	16							Hidroarsenicismo crónico regional endémico°	<10 *	96	38	18.8	0.0001	9.4	2.9	30.3	64	=0> 10	4	15	Edad°	=0< 45 *	47	6	19.4	<0.0001	6.9	2.7	17.7	75	>45	53	47	Trauma crónico de la mucosa oral	No*	64	15	17.6	0.0001	4.5	2.2	9.2	63	Sí	36	38	Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60	=0>72793	19	28	Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30						
Hidroarsenicismo crónico regional endémico°	<10 *	96	38	18.8	0.0001	9.4	2.9	30.3	64																																																																																																																																																																																																									
	=0> 10	4	15							Edad°	=0< 45 *	47	6	19.4	<0.0001	6.9	2.7	17.7	75	>45	53	47	Trauma crónico de la mucosa oral	No*	64	15	17.6	0.0001	4.5	2.2	9.2	63	Sí	36	38	Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60	=0>72793	19	28	Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																			
Edad°	=0< 45 *	47	6	19.4	<0.0001	6.9	2.7	17.7	75																																																																																																																																																																																																									
	>45	53	47							Trauma crónico de la mucosa oral	No*	64	15	17.6	0.0001	4.5	2.2	9.2	63	Sí	36	38	Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60	=0>72793	19	28	Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																
Trauma crónico de la mucosa oral	No*	64	15	17.6	0.0001	4.5	2.2	9.2	63																																																																																																																																																																																																									
	Sí	36	38							Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60	=0>72793	19	28	Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																													
Consumo acumulado de alcohol (gr)	<72793 *	81	25	16.8	<0.0001	4.4	2.1	9.1	60																																																																																																																																																																																																									
	=0>72793	19	28							Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53	Si	21	26	Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																										
Prótesis desadaptada	No*	79	27	12.8	0.0003	3.6	1.7	7.4	53																																																																																																																																																																																																									
	Si	21	26							Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<29.29	50	39	Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																							
Índice de masa corporal	=0>29.29*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50																																																																																																																																																																																																									
	<29.29	50	39							Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50	<1 lt/día	50	39	Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																				
Infusiones calientes	=0>1 lt/día*	50	14	7.9	0.0049	2.7	1.3	5.7	50																																																																																																																																																																																																									
	<1 lt/día	50	39							Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49	>13	48	38	Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																	
Dientes perdidos	=0<13*	52	15	7.9	0.005	2.7	1.3	5.6	49																																																																																																																																																																																																									
	>13	48	38							Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42	=0>100000	21	21	Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																														
Consumo acumulado de tabaco (cigarrillos)	<100000*	79	32	6.03	0.014	2.4	1.1	5.1	42																																																																																																																																																																																																									
	=0>100000	21	21							Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38	Masculino	36	29	Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																											
Género	Femenino*	64	24	4.9	0.0258	2.1	1.1	4.2	38																																																																																																																																																																																																									
	Masculino	36	29							Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31	Sí	11	10	Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																																								
Candidiasis crónica	No*	89	43	1.8	0.17	1.8	0.7	4.6	31																																																																																																																																																																																																									
	Sí	11	10							Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57	=0>10	18	13	Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																																																					
Exposición a carcinógenos ambientales y laborales°	<10 *	82	40	0.91	0.34	1.4	0.6	3.3	57																																																																																																																																																																																																									
	=0>10	18	13							Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8	>20	39	25	Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																																																																		
Tabaquismo pasivo°	=0<20*	61	28	0.95	0.39	1.4	0.7	2.7	8																																																																																																																																																																																																									
	>20	39	25							Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7	>16	50	25	Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																																																																															
Dieta protectora (porc/sem)	=0<16	50	28	0.1	0.74	0.8	0.4	1.7	-7																																																																																																																																																																																																									
	>16	50	25							Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25	Sí	65	30																																																																																																																																																																																												
Historia familiar de cáncer	No*	35	23	1.04	0.30	0.7	0.3	1.4	-25																																																																																																																																																																																																									
	Sí	65	30																																																																																																																																																																																																															

° en años
* Categoría de referencia
PRA: proporción de riesgo atribuible

Tabla 10: Análisis multivariado por regresión logística										
Variable	Categoría	Ctrl	CB	Est	E.E.	OR	IC95%		X ² Wald	p
							LI	LS		
DPM	No*	97	30	3.36	0.97	28.6	4.31	191	12	0.0005
	Sí	3	23							
HACRE°	< 10*	96	38	2.76	0.89	15.8	2.76	90.9	9.59	0.0020
	= o > 10	4	15							
VPH	No*	97	37	2.05	0.88	7.78	1.39	43.4	5.47	0.0194
	Sí	3	16							
TCMO	No*	64	15	1.34	0.63	3.83	1.11	13.2	4.53	0.0332
	Sí	36	38							
CAA (gr)	< 72793*	81	25	1.19	0.77	3.29	0.73	14.8	2.39	0.1223
	= o > 72793	19	28							
IMC	= o > 29.29*	50	14	1.15	0.63	3.15	0.92	10.8	3.32	0.0685
	< 29.29	50	39							
Edad °	= o < 45*	47	6	1.13	0.79	3.10	0.66	14.5	2.06	0.1509
	> 45	53	47							
Infusiones (lt/día)	= o > 1*	50	14	0.94	0.63	2.56	0.75	8.78	2.23	0.1350
	< 1	50	39							
Prótesis desadaptada	No*	79	27	0.93	0.69	2.53	0.65	9.84	1.79	0.1811
	Si	21	26							
Género	Femenino*	64	24	0.92	0.78	2.51	0.54	11.6	1.39	0.2391
	Masculino	36	29							
Dientes perdidos	= o < 13*	52	15	0.67	0.70	1.96	0.50	7.72	0.93	0.3338
	> 13	48	38							
CAT (cigarrillos)	< 100000*	79	32	0.33	0.67	1.39	0.37	5.23	0.24	0.6225
	= o > 100000	21	21							

* Categoría de referencia
CB: cáncer bucal
DPM = desórdenes potencialmente malignos
HACRE = hidroarsenicismo crónico regional endémico
TCMO = traumatismo crónico de la mucosa oral
IMC = índice de masa corporal
CAA = consumo acumulado de alcohol
CAT = consumo acumulado de tabaco

Tabla 11: Valor de cada variable según sistema de puntaje				
Variable	Categoría	Número de factores	Univariado	Multivariado
Desórdenes potencialmente malignos	Sí	1	25	29
VPH	Sí	1	14	8
Hidroarsenicismo crónico regional endémico	= o > 10 años	1	9	16
Edad	> 45 años	1	7	-
Traumatismo crónico de la mucosa oral	Sí	1	5	4
Consumo acumulado de alcohol	= o > 72793 gr	1	4	-
Prótesis desadaptada	Sí	1	4	-
Índice de masa corporal	< 29.29	1	3	-
Infusiones calientes	< 1 litro/día	1	3	-
Dientes perdidos	> 13 dientes	1	3	-
Género	Masculino	1	2	-
Consumo acumulado de tabaco	= o > 100000 cigarrillos	1	2	-

Sistema de puntaje

Fueron construidos cuatro modelos para analizar la sumatoria de factores y el riesgo de cáncer bucal:

- Modelo 1: se construyó asignando 1 punto por cada variable presente.
- Modelo 2: se construyó incluyendo las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado (modelo univariado completo)
- Modelo 3: se construyó incluyendo las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado que no necesiten de inspección clínica para su registro (modelo univariado no clínico)
- Modelo 4: se construyó incluyendo las variables estadísticamente significativas según el análisis multivariado.

En los cuatro modelos, y para cada paciente, se realizó la sumatoria del valor de cada variable que presentaba, para obtener un puntaje individual. En cada modelo, los pacientes fueron ordenados según su puntaje individual, independientemente del grupo de origen, y fueron divididos en dos categorías (alto y bajo riesgo) según la mediana de los puntajes individuales. Para cada modelo se analizó el riesgo de cáncer bucal en relación a la categoría de bajo o alto riesgo, mediante X², obteniendo el OR con su respectivo intervalo de confianza, como así también la proporción de riesgo atribuible (Tablas 12, 14, 16 y 18). A partir de los resultados obtenidos, se obtuvo la sensibilidad y especificidad de cada modelo (Tablas 13, 15, 17 y 19).

Tabla 12: Análisis estadístico de modelo según número de factores							
Categoría	Control	Cáncer Bucal	X ²	p-valor	OR	IC 95 %	PRA %
= o < 4	74	14	32.1	< 0.0001	7.9	3.7	16.9
> 4	26	39					

Tabla 13: Sensibilidad y especificidad de modelo según número de factores			
	Valor estimado	IC 95%	
		LI	LS
Prevalencia	0.34	0.27	0.42
Sensibilidad	0.73	0.59	0.84
Especificidad	0.74	0.64	0.82
Valor predictivo positivo	0.60	0.47	0.71
Valor predictivo negativo	0.84	0.74	0.90
Razón de verosimilitud según prevalencia			
	Positivo	0.53	0.33
	Negativo	0.52	0.40

Tabla 14: Análisis estadístico de modelo univariado completo							
Categoría	Control	Cáncer Bucal	X ²	p-valor	OR	IC 95 %	PRA %
= o < 18	75	3	66.6	< 0.0001	50	14.3	174.5
> 18	25	50					

Tabla 15: Sensibilidad y especificidad de modelo univariado completo			
	Valor estimado	IC 95%	
		LI	LS
Prevalencia	0.34	0.27	0.42
Sensibilidad	0.94	0.83	0.98
Especificidad	0.75	0.65	0.82
Valor predictivo positivo	0.66	0.54	0.76
Valor predictivo negativo	0.96	0.88	0.99
Razón de verosimilitud según prevalencia			
	Positivo	2	1.40
	Negativo	0.04	0.013

Tabla 16: Análisis estadístico de modelo univariado no clínico							
Categoría	Control	Cáncer Bucal	X ²	p-valor	OR	IC 95 %	PRA %
= o < 10	60	17	10.81	0.001	3.17	1.57	6.41
> 10	40	36					

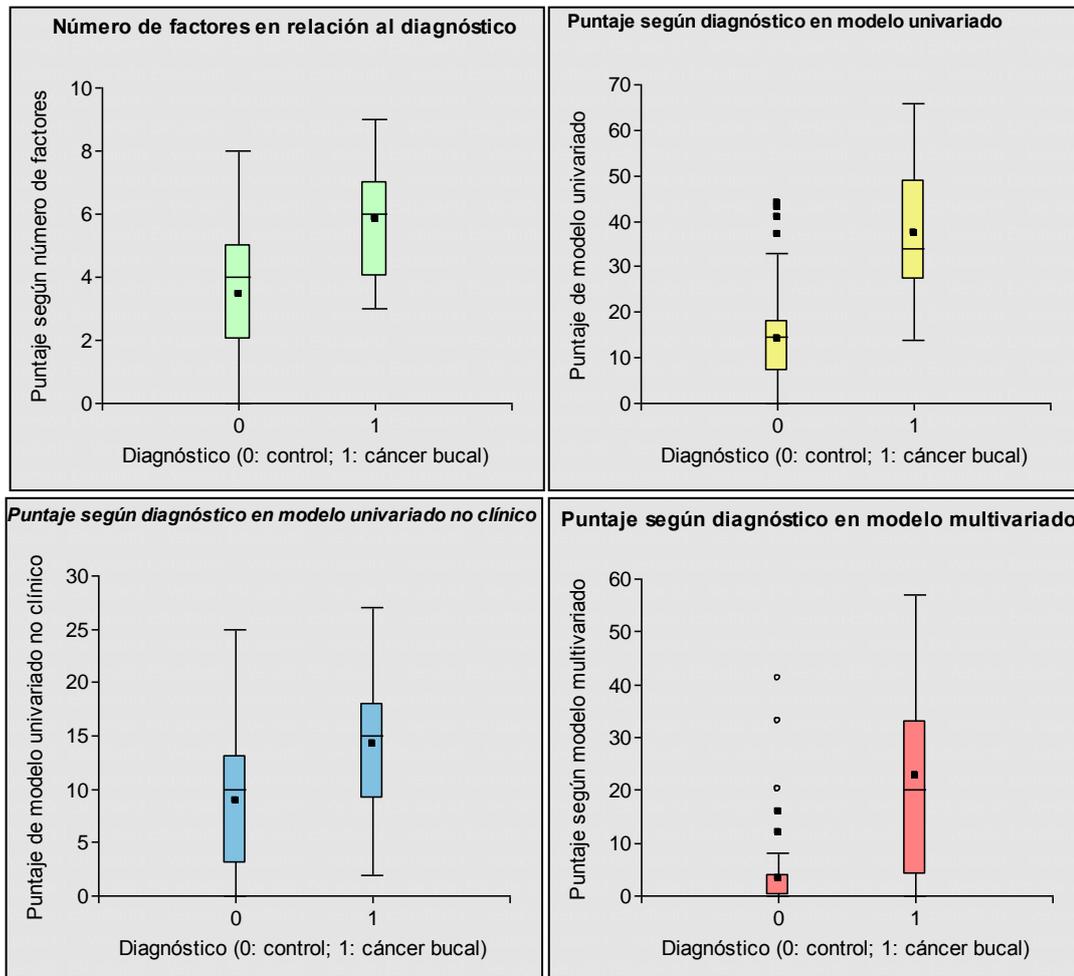
Tabla 17: Sensibilidad y especificidad de modelo univariado no clínico			
	Valor estimado	IC 95%	
		LI	LS
Prevalencia	0.34	0.27	0.42
Sensibilidad	0.68	0.53	0.79
Especificidad	0.6	0.49	0.69
Valor predictivo positivo	0.47	0.35	0.59
Valor predictivo negativo	0.78	0.66	0.86
Razón de verosimilitud según prevalencia			
	Positivo	0.9	1.23
	Negativo	0.28	0.43

Tabla 18: Análisis estadístico de modelo multivariado							
Categoría	Control	Cáncer Bucal	X ²	p-valor	OR	IC 95 %	PRA%
= o < 4	91	14	67.1	<0.0001	28.1	11.2	70.5
> 4	9	39					

Tabla 19: Sensibilidad y especificidad de modelo multivariado			
	Valor estimado	IC 95%	
		LI	LS
Prevalencia	0.34	0.27	0.42
Sensibilidad	0.73	0.59	0.84
Especificidad	0.91	0.83	0.95
Valor predictivo positivo	0.81	0.66	0.90
Valor predictivo negativo	0.86	0.78	0.92
Razón de verosimilitud según prevalencia			
	Positivo	4.33	7.93
	Negativo	0.15	0.25

La diferencia entre los diferentes modelos puede apreciarse en los gráficos de cajas de fig. 20, en la cual se observan la superposición de cajas en modelos según número de factores y univariado no clínico, mientras que los modelos univariado completo y multivariado muestran una clara separación de las cajas.

Fig. 20: Comparación de puntajes en relación al diagnóstico según diferentes modelos



Al comparar los valores de los modelos estadísticos podemos destacar que en todos los modelos, acumular mayor puntaje estuvo asociado en forma estadísticamente significativa con el riesgo de cáncer bucal; aunque con valores mucho mayores para los modelos univariado completo y multivariado respecto de los dos restantes. Esta diferencia se hizo más evidente al obtener la sensibilidad y especificidad. Mientras los modelos según número de factores y univariado no clínico presentaron valores de sensibilidad y especificidad menores a 75%; el modelo univariado completo presentó la mayor sensibilidad y mejor razón de verosimilitud negativa, y el modelo multivariado presentó la mayor especificidad y mejor razón de

verosimilitud positiva. Los modelos univariado completo y multivariado presentaron mayor proporción de riesgo atribuible que cualquiera de las variables en forma individual (Tabla 20).

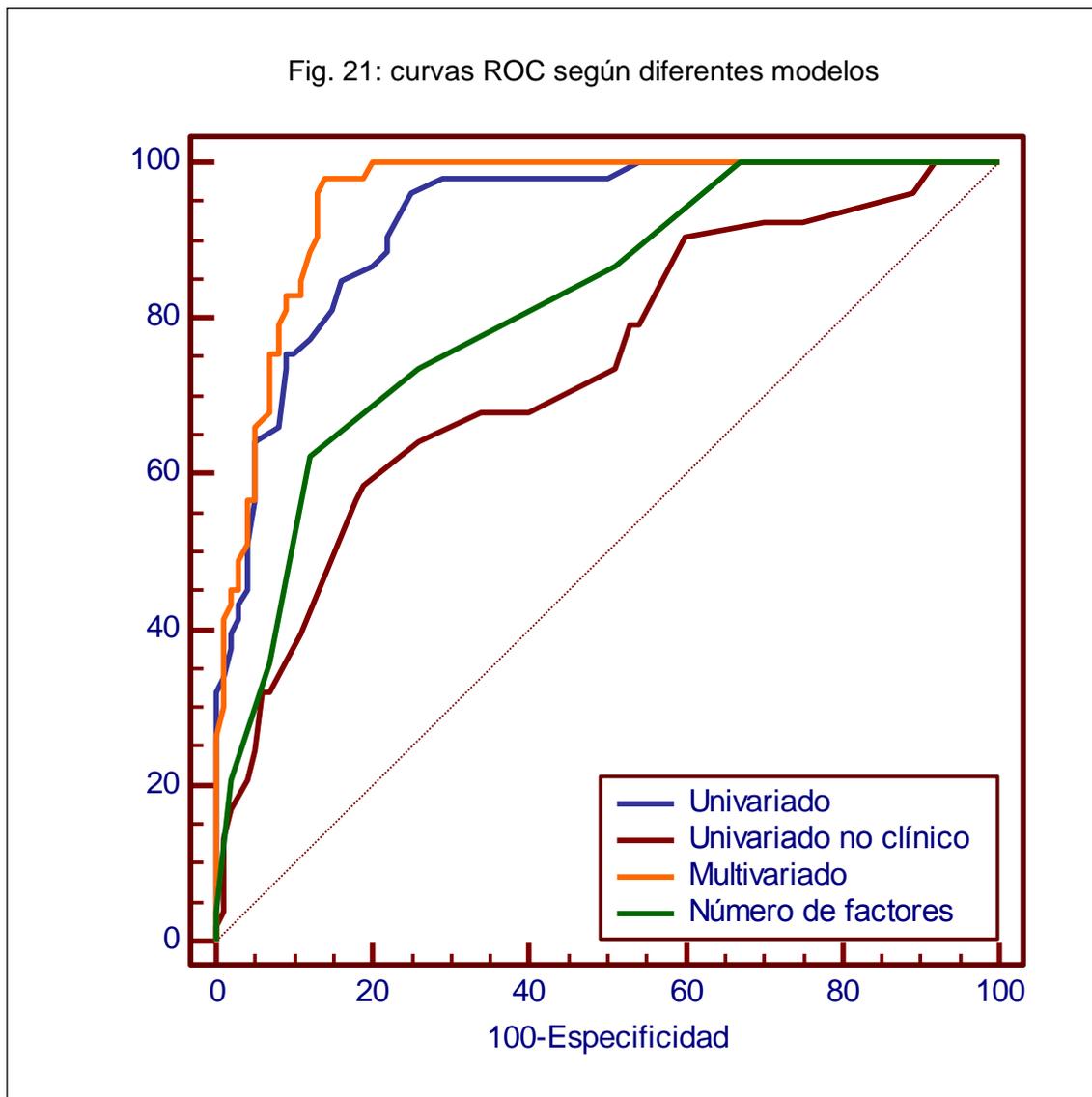
Los valores de sensibilidad y especificidad para cada factor de riesgo estadísticamente significativo mediante el análisis univariado fueron calculados y se observan en tabla 21. Sólo la variable Edad tuvo sensibilidad mayor a 0.75; pero con una especificidad de 0.47. Las variables DPM, HACRE, VPH, CAA, CAT y Prótesis desadaptada presentaron especificidad mayor a 0.75; pero con sensibilidad menor o igual a 0.52. Ningún factor en forma individual presentó mayor valor predictivo negativo ni menor razón de verosimilitud negativa que el modelo univariado completo. Sólo las variables DPM y VPH presentaron mayor valor predictivo positivo y mayor razón de verosimilitud positiva que el modelo multivariado.

Tabla 21: comparación de modelos estadísticos								
Modelo	X ²	p valor	OR	%RA	Sens	Espec	RVP+	RVP-
Número de factores	32.1	<0.0001	7.9	73	0.73	0.74	0.53	0.52
Univariado completo	66.6	<0.0001	50	94	0.94	0.75	2	0.04
Univariado no clínico	10.81	0.001	3.17	53	0.68	0.6	0.9	0.28
Multivariado	67.1	<0.0001	28.16	76	0.73	0.91	4.33	0.15

Tabla 21: Sensibilidad y especificidad de cada factor de riesgo										
Variable	Categoría	Ctrl	CB	OR	Sens	Esp	VPP	VPN	RVP	RVN
DPM	No*	97	30	28.6	0.43	0.97	0.88	0.76	7.66	0.3
	Sí	3	23							
HACRE°	< 10*	96	38	15.8	0.28	0.96	0.78	0.71	3.75	0.39
	= o > 10	4	15							
VPH	No*	97	37	7.78	0.3	0.97	0.84	0.72	5.33	0.38
	Sí	3	16							
TCMO	No*	64	15	3.83	0.71	0.64	0.51	0.81	1	0.25
	Sí	36	38							
CAA (gr)	< 72793*	81	25	3.29	0.52	0.81	0.59	0.76	1.47	0.3
	= o > 72793	19	28							
IMC	= o > 29.29*	50	14	3.15	0.73	0.5	0.43	0.78	0.78	0.28
	< 29.29	50	39							
Edad °	= o < 45*	47	6	3.10	0.88	0.47	0.47	0.88	0.88	0.12
	> 45	53	47							
Infusiones (lt/día)	= o > 1*	50	14	2.56	0.73	0.5	0.43	0.78	0.78	0.28
	< 1	50	39							
Prótesis desadaptada	No*	79	27	2.53	0.49	0.79	0.55	0.74	0.8	0.37
	Si	21	26							
Género	Femenino*	64	24	2.51	0.54	0.64	0.44	0.72	0.8	0.37
	Masculino	36	29							
Dientes perdidos	= o < 13*	52	15	1.96	0.71	0.52	0.44	0.77	0.79	0.28
	> 13	48	38							
CAT (cigarrillos)	< 100000*	79	32	1.39	0.39	0.79	0.5	0.71	1	0.4
	= o > 100000	21	21							

* Categoría de referencia
CB: cáncer bucal
DPM = desórdenes potencialmente malignos
HACRE = hidroarsenicismo crónico regional endémico
TCMO = traumatismo crónico de la mucosa oral
IMC = índice de masa corporal
CAA = consumo acumulado de alcohol
CAT = consumo acumulado de tabaco
Sens= sensibilidad
Esp= especificidad
VPP= valor predictivo positivo
VPN= valor predictivo negativo
RVP= razón de verosimilitud positiva
RVN= razón de verosimilitud negativa

Las diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad entre los cuatro modelos analizados pueden también apreciarse en las curvas ROC de fig. 21. Si bien todos los modelos pueden discriminar sanos de enfermos puesto que en ningún caso el intervalo de confianza incluye el valor 0.5, en los modelos univariado completo y multivariado el área bajo curva es mayor a 0.92, mientras que en los modelos univariado no clínico y según número de factores el área bajo curva es menor a 0.82.



Modelo	Área bajo curva	SE	IC 95%
Univariado completo	0.927	0.0200	0.873 to 0.962
Univariado no clínico	0.735	0.0432	0.658 to 0.803
Multivariado	0.954	0.0150	0.908 to 0.981
Número de factores	0.816	0.0346	0.746 to 0.874

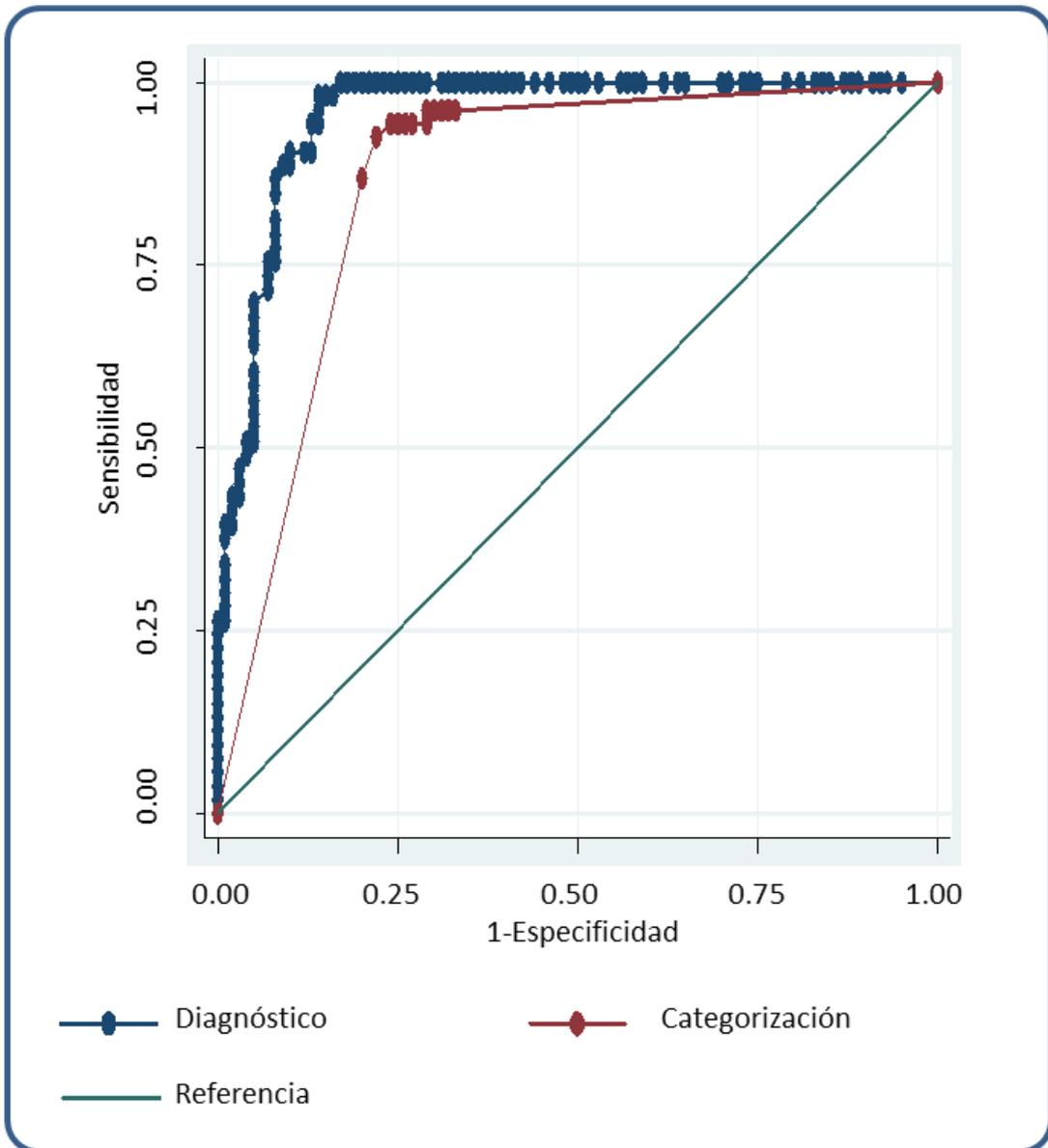
Validación interna

La validación interna se realizó sobre el modelo univariado completo, que fue el que presentó mayor sensibilidad y especificidad. La validación cruzada por leave-one-out determinó un error menor a 4% en las categorías de bajo y alto riesgo determinadas por el modelo univariado completo con un error total de 3.27% (Tabla 22).

	Bajo riesgo	Alto riesgo	Total	Error (%)		n
Bajo riesgo	75	3	78	3,85	Control	100
Alto riesgo	2	73	75	2,67	Cáncer bucal	53
Total	77	76	153	3,27		153

Se graficaron dos curvas ROC con los valores predichos obtenidos con un modelo multivariado, cuyas variables explicativas fueron las variables significativas obtenidas mediante análisis univariado, y cuyas variables respuesta fueron el diagnóstico (condición de cáncer/control) y la categorización (bajo riesgo/alto riesgo). Si bien la curva con variable respuesta diagnóstico presentó la mayor área bajo curva, la curva con variable respuesta categorización presentó un valor alto de área bajo curva (Fig. 22).

Fig. 22: comparación de curvas ROC de diagnóstico vs. categorización



	Obs	Área	Err. Std.	IC 95%
Diagnóstico	153	0.956	0.0149	0.927 0.985
Categorización	153	0.866	0.0241	0.819 0.913

Discusión

Si bien el objetivo de esta investigación fue analizar el efecto sumatorio de factores de riesgo, el resultado correspondiente a cada factor incluido permite explicar su influencia en el modelo final. A continuación se presenta la discusión de cada factor de riesgo de cáncer bucal, considerándolos individualmente.

Edad

Los estudios de casos y controles sobre cáncer bucal y cáncer orofaríngeo de las últimas décadas no evalúan a la edad como factor de riesgo, sino que la utilizan como un criterio de estratificación. Varios estudios indican que en el mundo occidental, donde la frecuencia relativa del cáncer bucal es de entre 2 a 6 %, la edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer bucal oscila entre 55 y 62 años, con un rango de entre 17 y 100 años (6,7,240). La mayoría de los autores considera como pacientes jóvenes con cáncer bucal a aquellos menores de 40 o 45 años. Cuando se utiliza los 40 años como número de corte, el porcentaje de cáncer en los mayores de dicha edad es de poco más del 90% (6,74,240), mientras que si el número de corte es 45 años, el porcentaje de mayores de esta edad es de entre 86 a 91% (72,73), por lo que no habría diferencias importantes al considerar los 40 o los 45 años como número de corte para considerar personas jóvenes para el cáncer bucal. En cambio si el número de corte se establece en los 50 años, el porcentaje de individuos con cáncer bucal mayores a dicha edad se ubica entre el 74 al 87 % (87,90,105). De acuerdo a todos estos datos la proporción de pacientes mayores de 40 o 45 años respecto a los menores e dicha edad estaría próxima a 9:1 en el mundo occidental.

Sin embargo, el porcentaje de menores de 40 o 45 años ha aumentado entre el doble o el triple en varios países durante las últimas décadas, sobre todo con cánceres de ubicación lingual y sin relación a factores etiológicos conocidos, como inmunosupresión y consumo de tabaco; y también probablemente asociado a defectos genéticos (71). En países del sur y sudeste asiático, donde el cáncer bucal es el primero o segundo en frecuencia entre todos los cánceres, teniendo entre 30 a 40 % de frecuencia relativa, el porcentaje de menores de 40 años con cáncer bucal se ubica entre 18 a 26 %, con una proporción de mayores de dicha edad de 4 o 5:1 respecto a los menores de la misma (230).

La importancia de este factor en la prevalencia del cáncer está aumentada a causa del aumento en varios países de la población mayor de 65 años, la cual se espera siga creciendo aún más. El pico de frecuencia de cáncer bucal según varios de los estudios antes citados, se ubica entre los 50 y 70 años de edad, con un porcentaje

de casos variable entre 50 a 72 % para esa franja etaria. Este pico de frecuencia puede variar según distintos factores, fundamentalmente por la mayor o menor exposición a factores de riesgo carcinogénicos como tabaco y alcohol (240), lo que sugiere que la edad por sí sola no constituiría un factor de riesgo sino en combinación con otros factores (26).

En concordancia con la bibliografía, aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer del presente estudio son de 45 o más años de edad. Si bien existe a nivel mundial un incremento en la proporción de cánceres en pacientes menores de 45 años (230), el cáncer bucal sigue siendo en nuestro medio una enfermedad fuertemente asociada a la edad. La primera explicación de esta relación se refiere al simple efecto de duración de exposición a carcinógenos, independientemente de cualquier efecto del envejecimiento; aunque otros autores sostienen que el envejecimiento, no la edad misma, sería el responsable, mediante múltiples mecanismos, de la generación de un microambiente tisular pro-oncogénico (241).

Género

Si bien históricamente el cáncer bucal ha sido más frecuente en hombres que en mujeres, debido a la existencia de patrones culturales en el consumo de tabaco y alcohol, la relación tiende a equipararse debido también al emparejamiento de los hábitos de consumo de tabaco y alcohol. Sin embargo esta relación varía mucho entre países, sobre todo si se compara con los hábitos de consumo de alcohol y de tabaco en países en donde las mujeres tienen prácticamente vedado el acceso a dichos hábitos, como es el caso de algunos países asiáticos. En estos países la relación hombre-mujer puede acercarse a 10:1; mientras que en sociedades occidentales con consumos similares de alcohol y tabaco en hombres y mujeres la relación tiende a ser 2:1 e inclusive 1:1 (24,78,79,81).

En la población del presente estudio los consumos de alcohol y de tabaco estuvieron asociados al género, demostrando la influencia todavía existente de patrones culturales en nuestra sociedad.

La proporción varones-mujeres en el presente estudio en los pacientes con cáncer fue de 1,2:1, consistente con la tendencia actual de emparejamiento según género. Sin embargo, el análisis univariado en el presente reveló un aumento estadísticamente significativo de riesgo de cáncer bucal en varones, atribuible a un menor número de varones en el grupo control, probablemente por un sesgo en la demanda de atención odontológica. De esta manera, el género también podría relacionarse con el riesgo de cáncer bucal no solo por la diferencia en patrones culturales de consumo de tabaco y alcohol, sino también por diferencias en el cuidado

de la salud bucal, que quizás podrían aumentar la frecuencia de factores dentarios asociados a cáncer bucal.

Consumo acumulado de tabaco

Según la IARC existe evidencia suficiente para considerar al hábito de fumar como factor causante de cánceres de pulmón, boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga y pelvis renal, fosas nasales, senos paranasales, estómago, hígado, riñón, cuello de útero y leucemia mieloide (94). El hábito de fumar tabaco es el principal factor de riesgo conocido para el cáncer de boca, lo que se ha evidenciado en numerosos estudios epidemiológicos. Aquellas personas que fuman presentan un riesgo mayor de padecer cáncer bucal que aquellos que no fuman. Este riesgo relativo ha sido estimado por varios autores en diversos estudios de casos y controles. En 1997, Zheng observó que el Odds ratio para los fumadores era de 2,73, mientras La Vecchia en el mismo año encontró que dicho Odds ratio era de 11,1 (4,82). A partir de entonces los sucesivos estudios de De Stefani, Moreno-López, Zavras, Lissowska, Sánchez y Castellsagué, determinaron odds ratio de 5,7, 5,03, 3, 3,42, 5,96 y 6,41 respectivamente (73,74,83–85,87). También presentaron un mayor riesgo de padecer cáncer bucal, estadísticamente significativo, aquellas personas que habían fumado (ex-fumadores). En estudios de casos y controles, Castellsagué, De Stefani, Talamini y Sánchez, obtuvieron odds ratio bastante similares, de 2,36, 2,2, 2,4 y 2,16 respectivamente (83,85–87).

Aquellas personas que fuman o han fumado mayor cantidad de cigarrillos presentan mayor riesgo de padecer cáncer de boca que aquellos que fuman o han fumado una menor cantidad. Es decir existe una relación dosis-efecto, que es apreciable tanto en relación al promedio individual de cigarrillos fumados por día, a la cantidad total de años de fumar, y a la cantidad total de cigarrillos fumados durante toda la vida. Resulta difícil comparar los resultados obtenidos en los distintos estudios de casos y controles respecto a estas variables, fundamentalmente a las dos primeras. Mientras algunos autores dividen arbitrariamente las categorías numéricas, otros lo hacen dividiendo la población estudiada en tertiles o cuartiles, dando como resultado divisiones numéricamente heterogéneas. No obstante, la categoría más baja en cuanto a cantidad de cigarrillos fumados por día, se ubica habitualmente como igual o menor a 10 o a 15 cigarrillos por día. Con este criterio, el odds ratio obtenido para esta primer categoría en los estudios realizados por Castellsagué, De Stefani, Franceschi, La Vecchia, Lissowska, Moreno-López, Rodríguez, Talamini, Zheng y Llewelyn es respectivamente, para los actuales fumadores, de 3,66, 1,9, 3,3, 5,3, 4,07, 3,08, 4,37, 2,04, 1,92 y 0,6 (4,73,74,82,83,85,86,88,89,106). En esos mismos estudios, la

categoría de mayor cantidad de cigarrillos fumados por día, que variaba entre más de 20, más de 25 o más de 40 cigarrillos por día, presentó odds ratio de 12,21, 6,1, 10,7, 14,3, 6,69, 8,33, 20,66, 14,8, 2,9 y 1,4. Dicho de otra manera, aquellos que más cantidad de cigarrillos por día fuman tienen de dos a siete veces más riesgo que aquellos que menos fuman. Si bien todos estos estudios son consistentes respecto al aumento del riesgo en los que más fuman, la dispersión en la magnitud de este aumento puede deberse a que la variable “cantidad de cigarrillos fumados por día” no tiene en cuenta el efecto acumulativo de los años de fumar.

La cantidad de años que una persona fumó, independientemente de si es actualmente fumador o ex-fumador, es otra variable que modifica el riesgo de padecer cáncer bucal. En 1997 La Vecchia obtiene un riesgo relativo de 5.9 para aquellos que fumaron de 1 a 29 años; de 14,3 para aquellos que fumaron de 30 a 39 años, y de 18 para aquellos que fumaron más de 40 años (4). Sin embargo, en 1997, el estudio de Zheng reveló una pequeña diferencia entre los fumadores de menos de 30 años de fumar, con los de más de 30 años de fumar, con odds ratio respectivamente de 2,13 y 2,4 (82). En 1998, De Stefani divide las categorías en tertiles (de 1 a 39 años, de 40 a 49 y de 50 o más), con riesgos de 3,5 para los que menos años han fumado, y de 4,5 para aquellos fumadores de más de 50 años (83). Castellsagué, en 2004, obtuvo un aumento en el odds ratio a medida que se incrementaban los años de fumar, tanto para los actuales fumadores como para aquellos que fuman o han fumado. Para estos últimos el menor riesgo estuvo representado por aquellos que habían fumado de 1 a 10 años, con un odds ratio de 2,23; mientras que aquellos fumadores de más de 50 años tenían un riesgo cuatro veces mayor, con un odds ratio de 10,19. Esta tendencia se observaba también en las categorías intermedias. En el mismo estudio los actuales fumadores de más de 40 años tenían el doble de riesgo que aquellos fumadores de menos de 40 años, y presentaban respectivamente odds ratio de 9,56 y 4,4 (85). En el estudio realizado por Llewelyn en 2004, también existe una relación entre la cantidad de años que ha fumado un individuo y el aumento del riesgo de padecer cáncer de boca. En dicho estudio, realizado en personas de menos de 35 años de edad, quienes habían fumado por más de 20 años presentaban mayor riesgo que los no fumadores, con un odds ratio de 2,1, mientras que los que habían fumado menos de 20 años no presentaban mayor riesgo de padecer cáncer de boca (89). También en 2004, el estudio de Rodríguez indica un mayor riesgo para padecer cáncer de boca en aquellos que habían fumado más de 25 años (OR 17,55), que en aquellos que habían fumado menos de 20 años (OR 2.5) (88). A pesar de la tendencia clara de aumento del riesgo con el aumento de la cantidad de años de fumar, existe una gran dispersión, perceptible en el hecho de que el riesgo de la categoría correspondiente a aquellos

que más fumaron es de 1,1 a 7 veces superior a aquellos que menos años han fumado. Esto se debe a que estimar el riesgo por los años de fumar no considera el efecto de la cantidad de cigarrillos fumados por día.

La cantidad total de cigarrillos fumados durante toda la vida del individuo es otra variable que genera diferencias en el riesgo de padecer cáncer bucal, cuando se la compara con los no fumadores. Esta cantidad puede ser estimada en "pack-years" (PY), que es el promedio de paquetes de cigarrillos de veinte unidades fumados por día durante toda la vida, multiplicado por el número de años totales de fumar. Con esta metodología, Marshall, en 1992 determinó un aumento progresivo en el riesgo de padecer cáncer bucal acorde a la cantidad de PY consumidos, con un odds ratio de 1,3 (0,7-2,4) para aquellos que fumaron de 1 a 20 PY, y de 2,7 (1,2-6,0) hasta 7,7 (3,7-15,9) para quienes fumaron más de 20 PY (90). En 1997, Zheng obtiene un mayor riesgo para quienes han fumado más de 20 PY, con un odds ratio de 5,06 (1,77-14,45); a la vez que para quienes consumieron menos de 20 PY, el odds ratio fue de 1,31 (0,57-3,03) (82). En 1998, De Stefani determina en su estudio un odds ratio de 2,2 para aquellos fumadores de 1 a 28 PY, de 5,5 para los de 29 a 47 PY, de 4,4 para los de 48 a 76 pack years, y de 5,7 para los fumadores de más de 77 PY (83). En 2001, Zavras obtiene un odds ratio para los fumadores de 1 a 25 PY de 1,3 (0,6-3,0), de 1,7 (0,7-4,3) para los de 25 a 50 PY, y de 3,31 (1,3-8,5) para los de más de 50 PY (84). Según estos estudios, quienes han fumado más de 20 o 25 PY (146000 a 182500 cigarrillos), tienen entre 1,3 a 6 veces más riesgo de padecer cáncer bucal que aquellos que fumaron menos de dicha cifra. Esta relación dosis-efecto tiene un comportamiento menos disperso de los valores si se compara con las otras formas de medir la relación dosis-efecto (cantidad de cigarrillos por día y cantidad de años de fumar).

El consumo de tabaco en todas sus formas es uno de los factores etiológicos más importantes para el cáncer bucal, y su importancia como factor de riesgo varía entre países de acuerdo a los hábitos locales de consumo de tabaco, de manera que la fracción de riesgo atribuible al tabaco varía también según el sitio del estudio entre el 50 al 90 %, (73,135,242,243), con valores menores para las mujeres (72). Sin embargo, algunos estudios sostienen que el consumo de tabaco por sí solo presenta un riesgo atribuible de cáncer bucal de entre el 25 al 29% (244,245). Los resultados del presente estudio muestran una proporción de riesgo atribuible al tabaco de 42 %, lo cual resulta inferior a otros factores estudiados. Si bien nunca se puede desestimar la posibilidad de un sesgo en la conformación de los grupos de estudio y control, resulta importante destacar que casi la mitad de los pacientes con cáncer no fumaron nunca. El cáncer bucal en pacientes no fumadores presenta una proporción mayor de

mujeres, de menores de 45 años y de mayores de 70 años, respecto de los pacientes fumadores con cáncer bucal (246), característica que se presenta en los pacientes de esta investigación. Otra explicación posible sería que en una población con un consumo de tabaco generalizado (casi el 70 % del grupo control fumó o fuma), desarrollan cáncer bucal sólo aquellos que exceden cierto umbral de consumo de tabaco (en este caso 100.000 cigarrillos) o aquellos en los que el tabaco se asocia a otros factores que actúan sinérgicamente con el tabaco.

Exposición acumulada a humo de tabaco ambiental

Existe evidencia suficiente que el humo de tabaco ambiental o fumar pasivamente causa cáncer de pulmón y otros órganos en humanos (95–97). Un meta-análisis sobre más de 50 estudios muestra que existe una asociación estadísticamente consistente y significativa entre riesgo de cáncer de pulmón en esposa/os de fumadores y exposición a humo de tabaco ambiental del esposo/a que fuma. El exceso de riesgo está en el orden del 20 % para mujeres y del 30 % para hombres, y permanece después de controlar varias fuentes potenciales de sesgo y confundentes. El exceso de riesgo se incrementa con el exceso de exposición. Además, otro meta-análisis ha encontrado un incremento de 12 a 19 %, estadísticamente significativo, en el riesgo de cáncer de pulmón entre no fumadores expuestos al humo de tabaco ambiental en su lugar de trabajo (95).

Los estudios que relacionan al humo de tabaco ambiental con el riesgo de cáncer de cabeza y cuello son muy escasos, destacándose el estudio de Zhang en 2000. Este estudio demuestra una asociación entre ser fumador pasivo y cáncer de cabeza y cuello con un odds ratio (OR) crudo de 2,8 (95%CI 1,3-6,0). Ajustado según edad, sexo, raza, educación, consumo de alcohol, consumo acumulado de cigarrillos en PY y uso de marihuana, el riesgo de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello presentó un OR de 2,4 (95%CI, 0,9-6,8). Se observó una relación dosis-respuesta para el grado de exposición al humo de tabaco ambiental, con un OR de 2,1 (95% CI, 0,7-6,1) para aquellos con exposición moderada (en la casa o en el trabajo) y de 3,6 (95% CI, 1,1–11,5) para individuos con fuerte exposición (en la casa y en el trabajo), en comparación con aquellos que nunca tuvieron exposición al humo de tabaco ambiental (98). En otro estudio, Lee sostiene que el cáncer de tracto aerodigestivo superior, incluyendo boca, presenta un riesgo mayor, aunque leve, en pacientes con mayor EAHTA, con un patrón dosis-respuesta; inclusive en no fumadores con más de 15 años de EAHTA (98,247). Lee, sin embargo, en otro estudio no encontró aumento de riesgo significativo (248).

En el presente estudio la EAHTA fue evaluada sobre la totalidad de los pacientes, puesto que los fumadores resultan expuestos al humo de tabaco ambiental con más facilidad que los no fumadores, al compartir espacios con otros fumadores. De todas maneras el riesgo no fue significativo ni para fumadores y no fumadores por separado ni en conjunto. Al igual que con otras variables, este resultado no significativo podría obedecer a una subpoblación estudiada con características particulares que podría no representar a los pacientes con cáncer y controles, o bien por un número de pacientes insuficiente para lograr una significación estadística.

Consumo acumulado de alcohol en gramos

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido reconocido por la IARC como uno de los principales factores de riesgo de cáncer bucal (104). Este hábito, que ha sido estudiado fundamentalmente a través de estudios de casos y controles, genera en los bebedores un riesgo aumentado de presentar cáncer bucal, con odds Ratio de entre 1,8 y 3,46, afectando inclusive a ex bebedores (74,84,85).

El consumo de bebidas alcohólicas genera un aumento del riesgo de padecer cáncer bucal con una relación dosis efecto, cualquiera sea la unidad en que se haya medido el consumo (gramos, vasos por día o por semana) En general, el aumento de riesgo se observa en aquellos individuos que consumen más de 50 gramos de alcohol diarios, equivalente a dos vasos de vino o de cerveza, o bien cuando el promedio semanal supera los 20 vasos por semana, aumentando el riesgo a medida que aumenta el consumo (3,4,73,74,84,88,105). Sin embargo, tal como lo muestra el meta-análisis de Bagnardi (107) no hay un umbral de protección para el cáncer de boca frente al consumo de alcohol, puesto que existe una fuerte relación directa entre dichas variables. En dicho meta-análisis se puso en evidencia que sobre un total de 25 estudios de casos y controles y 1 de cohortes, con un total de 7954 casos, el consumo de 25, 50 y 100 gramos de alcohol diarios produce un aumento del riesgo de cáncer de boca y faringe, con odds ratio respectivamente de 1,75 (1,70-1,82), 2,85 (2,7-3,04) y 6,01 (5,46-6,62).

Esta relación dosis-efecto se observa asimismo cuando se evalúa la cantidad de años de duración del hábito de beber alcohol. En 2004, Castellsagué encuentra que entre los veinte y treinta años de duración del hábito aparece un aumento en el riesgo de cáncer de boca, con un odds ratio de 2,49 (1,22-5,09), y continúa una progresión ascendente de un punto de riesgo por cada 10 años de continuidad en el hábito (85).

También se puede observar esta relación dosis efecto si se tiene en cuenta el consumo acumulado de alcohol (cantidad x frecuencia x duración). En 1992, el estudio de Marshall muestra que el consumo acumulado de alcohol produce un aumento del

riesgo de cáncer de boca con un odds ratio de 14,8 (6,8-32,3) en el quintil más expuesto de los 290 casos observados; pero que ya se hace evidente a partir del segundo quintil menos expuesto con un odds ratio de 2,4 (1,1-5,2), y aumenta en los quintiles tres y cuatro con odds ratio de 2,7 (1,2-6,1) y 3,4 (1,6-7,4), respectivamente (90).

En el presente estudio, el consumo de alcohol, cualquiera sea la variable mediante la que se analice, estuvo asociado con aumento del riesgo de cáncer bucal. Los años de consumo, el consumo semanal, el CAA en litros y el CAA en gramos presentaron OR respectivamente de 3,04, 2,62, 3,68, 4,43, lo que sostiene el hecho de que el CAA es más representativo del riesgo que los años de consumo o el consumo semanal. Los resultados del presente estudio en relación al CAA, coinciden, pues, con numerosas evidencias de estudios epidemiológicos, que con diferentes diseños y en diferentes poblaciones han soportado consistentemente la fuerte asociación entre consumo de alcohol y aumento del riesgo de cáncer bucal, con una marcada relación dosis-respuesta (249).

Desórdenes potencialmente malignos

En el año 2007 la OMS modificó la anterior definición de lesiones y condiciones precancerosas, recomendando utilizar el término DPM, y entendiendo como tales a cualquier lesión o condición que genere un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer bucal, y por lo tanto son además factores de riesgo para la aparición de cánceres en mucosa oral, tanto en el sitio donde está ubicado el DPM como en cualquier otro lugar de cavidad bucal (168). Los DPM descritos en la literatura científica como precursores de carcinomas de la mucosa oral son principalmente leucoplasia (incluyendo leucoplasia verrugosa proliferativa), eritroplasia, liquen plano bucal, fibrosis submucosa oral, palatitis nicotínica por fumar invertido, y otros mucho menos frecuentes (250).

La eritroplasia ha sido considerada por largo tiempo como el DPM con mayor potencial de transformación maligna (168). Según Shafer y Waldron, en un 51 % de los casos observados de eritroplasia ya eran carcinomas de células escamosas, en un 40 % eran carcinomas in situ, y en el 9 % restante presentaban displasia leve a moderada (251). Su histología y su comportamiento no difieren sustancialmente del cáncer, y por ende debiera ser considerada un cáncer. Por dicho motivo las eritroplasias no fueron registradas en el presente estudio como DPM.

La fibrosis submucosa oral, debido a que es un proceso asociado a un hábito prolongado de consumo de nuez de betel, ocurre predominantemente en individuos

originarios de la India y del sudeste asiático (250), y no se observó en ningún caso entre los pacientes de esta tesis.

La palatitis nicotínica por fumar invertido, así como otros DPM menos frecuentes, como por ejemplo disqueratosis congénita, xantoma verruciforme y epidermólisis ampollar distrófica, entre otros, no fueron observados tampoco en los pacientes del presente estudio, probablemente por la baja incidencia de estos DPM.

La leucoplasia es uno de los DPM más frecuentes a nivel mundial, y teniendo en cuenta que la incidencia de cáncer bucal es de aproximadamente 5 cada 100.000 individuos por año y la tasa de transformación maligna anual de la leucoplasia ha sido estimada en 2 %, los pacientes con leucoplasia presentarían un riesgo cuatrocientas veces mayor de padecer cáncer bucal que la población general (252). En el año 2005 la leucoplasia ha sido definida por la OMS como una placa blanca de riesgo cuestionable, habiendo excluido enfermedades o desórdenes que no acarreen riesgo de cáncer. El diagnóstico clínico provisional (Nivel de certeza 1) de leucoplasia se puede realizar simplemente por la inspección visual y palpación en la primer consulta, frente a la presencia de lesiones blancas, ya sean manchas, queratosis o verrugosidad (231) Entre los diagnósticos que deben excluirse para obtener un diagnóstico clínico definitivo de leucoplasia, podemos mencionar al nevo blanco esponja, queratosis friccionales, mucosa mordisqueada, leucoedema, leucoplasia vellosa, palatitis nicotínica, necrosis epitelial química, lupus eritematoso, y sobre todo LPB y reacciones liquenoides en sus formas queratóticas (168). El diagnóstico clínico definitivo (nivel de certeza 2) se realiza al producirse un resultado negativo en la eliminación de los supuestos factores que producen dichas lesiones, durante un período de 6 semanas, o bien por la ausencia de otros factores posibles. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante análisis histopatológico de biopsia incisional (nivel de certeza 3), y se refuerza mucho más si se realiza el estudio histopatológico de la leucoplasia eliminada completamente mediante cirugía (nivel de certeza 4) (232). Según el estudio de Brouns y col., para estudios sobre tratamiento y tasas de transformación maligna de leucoplasia se recomienda estrictamente el estudio histopatológico de una biopsia incisional o escisional de la leucoplasia, lo que representa niveles de certeza 3 y 4. Pero según los mismos autores, para estudios epidemiológicos, como es el caso del presente estudio, pareciera aceptable el diagnóstico basado en una sola inspección bucal, con nivel de certeza 1 (253). En el presente estudio, a todos los pacientes con lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia, se les realizó el procedimiento adecuado para cada caso con el objeto de obtener un diagnóstico clínico definitivo, con nivel de confianza 2. Esto sería aceptable puesto que el objetivo del presente estudio no es demostrar la tasa de transformación maligna de la leucoplasia, ni

demostrar que la leucoplasia es un DPM, ya que la condición de DPM de la leucoplasia está mundialmente aceptada. La presencia de una lesión con diagnóstico clínico definitivo de leucoplasia en pacientes con cáncer bucal, ya sea en la periferia del cáncer o bien en otro sector de mucosa bucal, podría entonces utilizarse válidamente como indicador de asociación de dicho DPM con cáncer bucal.

Existe una considerable controversia sobre la condición potencialmente maligna del LPB. Afortunadamente, en los últimos años, numerosos estudios prospectivos y retrospectivos, reportes de casos y revisiones sistemáticas han permitido establecer a pesar de las diferencias metodológicas entre los estudios, que la tasa de transformación maligna del LPB varía entre 0 a 9 %, con una tasa de transformación anual de entre 0,5 a 2 %, generalmente próxima a 1 % (162,171,254,255). Este relativamente amplio rango puede ser atribuido a varios factores como el tamaño muestral, el criterio diagnóstico clínico e histopatológico, el tiempo de seguimiento, la estimación de otros factores y las intervenciones terapéuticas aplicadas (171). Teniendo en cuenta que las formas atróficas, erosivas y queratóticas son las que se han asociado más frecuentemente con transformación maligna, incluir a los pacientes con LPB reticular podría significar una subestimación del riesgo y la tasa de transformación maligna del LPB. De acuerdo a este criterio, Lanfranchi demostró en un seguimiento de 491 pacientes con LPB no reticular, una tasa de transformación total de 6,51 % durante 7 años, lo que significa una tasa de transformación anual de 0.93 % (172). Si consideramos que la incidencia del cáncer bucal es de 5 casos cada 100.000 habitantes por año, y que la tasa de transformación anual de LPB es de 0,5%, entonces los pacientes con LPB tienen 100 veces más riesgo de transformación que la población general (252), lo que fuertemente soporta el potencial maligno del LPB. Van der Waal sostiene que si bien el LPB es claramente un DPM, su tasa de transformación no es compatible con la epidemiología del LPB y el cáncer bucal, ya que con una prevalencia de LPB en la población general de 1% y una tasa de transformación de 0,2 % al año significaría que aproximadamente cada cáncer bucal debería desarrollarse de lesiones de LPB, una hipótesis que fue refutada por varios estudios donde muy pocos casos de cáncer bucal presentaron simultáneamente presencia de LPB (254). Posiblemente la discrepancia en estos hallazgos pueda obedecer a que el cálculo debiera haber sido hecho según la prevalencia de las formas no reticulares del LPB, que son las relacionadas con transformación maligna.

Un obstáculo importante en la determinación del posible carácter potencialmente maligno de LPB está causado por la ausencia de criterios de diagnósticos clínicos e histopatológicos precisos, resultando en una pobre correlación clínicopatológica en el diagnóstico. A esto se debe agregar que, según Van der Waal,

la aceptación del LPB como DPM y el aspecto clínico de placas queratóticas con que se puede manifestar el LPB, junto con la definición por exclusión de la leucoplasia, generan una confusión, puesto que permite que el LPB pueda ser considerado dentro de la definición de leucoplasia (252). Está ampliamente aceptado que la principal característica clínica de LPB es la presencia de estrías reticulares o pápulas blancas, lo que permite distinguirla de otras enfermedades de la mucosa oral. Además de estas manifestaciones pueden presentarse otras lesiones elementales como atrofia, erosión, ampollas y queratosis, o pueden desarrollarse a lo largo de la enfermedad. Ninguna de estas últimas lesiones elementales están limitadas al LPB, y consecuentemente su sola presencia no permite distinguir al LPB de otras enfermedades (162). En ausencia de formas clásicas o reticulares de LPB en cualquier lugar de cavidad bucal, el diagnóstico de liquen queratótico, atrófico o erosivo puede ser difícil de establecer con seguridad. Hay varias lesiones orales que se asemejan al LPB o que pueden incluso ser clínica e histopatológicamente indistinguibles del LPB, pero tienen distinta etiología (252). Entre las condiciones que pueden presentar características clínicas e histopatológicas similares a las del LPB, se pueden incluir reacciones liquenoides, lupus eritematoso y leucoplasia (tanto en sus formas homogéneas como no homogéneas y proliferativas), cuando predominan las lesiones blancas; o bien, cuando predominan las lesiones erosivas y atróficas la diferencia debe realizarse con enfermedades ampollares autoinmunes, entre otras.

Un gran número de estudios reportó que la progresión a carcinoma de células escamosas es más común en las formas erosivas y atróficas de LPB, llamadas formas rojas, comparado con las formas blancas. Un riesgo incrementado de transformación maligna ha sido también sugerido para las formas hipertróficas o tipo placa de LPB (171,256). La posibilidad de transformación existe en todas las formas de la enfermedad, y más aún, como el LPB es una enfermedad dinámica, los cambios en la manifestación clínica y la severidad del LPB a lo largo del tiempo remarcan la necesidad de un adecuado seguimiento de todos los casos (256). Además, las lesiones orales liquenoides, como aquellas atribuidas a reacciones de alergia de contacto a la amalgama y a otros materiales dentales y las reacciones alérgicas inducidas por drogas, muestran una considerable superposición en sus características clínicas e histopatológicas con el LPB, y están también relacionadas con el aumento del riesgo de transformación maligna (257).

Una vez que se ha establecido un diagnóstico clínico definitivo de leucoplasia, con nivel de certeza 2, o análogamente un diagnóstico clínico de LPB queratótico, la ausencia de lesiones reticulares típicas de LPB no excluye la posibilidad de que el estudio histopatológico indique diagnóstico de LPB, y la presencia de las mismas no

excluye la posibilidad que el paciente presente una leucoplasia asociada al tabaco. La correlación del diagnóstico clínico e histopatológico resulta indispensable para el tratamiento de cada paciente. Sin embargo, como este estudio está diseñado para ser aplicado en programas de monitoreo de cáncer bucal, lo más relevante no es determinar cuál DPM presenta el paciente para decidir su inclusión en un grupo de alto riesgo, sino que es suficiente establecer con un adecuado nivel de confianza que el paciente presenta cualquier DPM. Algo similar ocurre si se plantea un diagnóstico diferencial entre LPB y reacciones liquenoides.

A diferencia de las anteriores, no existe el volumen de evidencia para considerar a la úlcera traumática crónica como una lesión cancerizable, y esto obedece no solo a que la relación entre irritación mecánica crónica de la mucosa oral está todavía poco estudiado como factor de riesgo de cáncer bucal, sino también a inconvenientes metodológicos generados por las características evolutivas y terapéuticas de la úlcera traumática crónica. Al generar dolor, las úlceras traumáticas son rápidamente motivo de consulta y tratamiento, por lo que la cronificación se produce quizás en un pequeño número de los casos, persistiendo la lesión en aquellos casos en que ha disminuido la sensibilidad de la lesión o en pacientes que menosprecian el valor del síntoma. Por otra parte, en estos pacientes en los que la úlcera se ha hecho crónica, no es posible realizar, al igual que con liquen y leucoplasia, un seguimiento de cohortes de estudio. Éticamente no sería posible mantener al paciente sin tratamiento para estudiar la evolución de la úlcera traumática, y al hacer el tratamiento del factor causal la UTC rápidamente suele curar, interrumpiendo de esa manera el proceso inflamatorio que generaría las condiciones microambientales promotoras de la carcinogénesis. Los estudios de casos y controles tampoco parecen ser un recurso adecuado, dado que en el supuesto caso de que el cáncer se origine a partir de una UTC, debido a la importante demora que suele existir en el diagnóstico, es muy probable que la manifestación clínica del cáncer bucal haya modificado o hecho desaparecer la UTC previa. De esta manera sólo serían considerables como originados a partir de una UTC aquellos cánceres bucales en estadios iniciales manifiestos a través de úlceras, generando pues un sesgo en la inclusión de casos, con una subvaloración del riesgo. Un recurso que utilizaron algunos investigadores fue determinar la historia de úlceras por prótesis desadaptadas para determinar el riesgo de cáncer bucal, lo que resultó en una asociación estadísticamente significativa entre dicha variable y cáncer bucal (132,258). La evidencia epidemiológica de cáncer bucal asociado a lesiones traumáticas de mucosa oral es de cualquier manera, limitada, y los escasos estudios que han abordado esta relación no consideran solamente a la UTC sino más bien a condiciones

traumatizantes que generan úlceras y otras lesiones elementales (138,259). Quizás los estudios más relevantes que establecen la condición de DPM de la úlcera traumática crónica son los estudios experimentales, entre los que podemos resaltar el realizado por Pérez en Argentina, en el cual el modelo de úlcera traumática que se desarrolló en animales produjo mayor frecuencia de cánceres y cánceres más agresivos en los sitios de ulceración de la mucosa (149). Por último, la UTC sería una excepción dentro de los DPM, puesto que si fuera realmente un DPM no cumpliría con la característica de que el cáncer puede surgir en cualquier lugar de cavidad bucal, ya que se produce en una localización determinada, donde el factor traumatizante ejerce su efecto. Esta característica excepcional puede constituir una ventaja o una desventaja en estudios que relacionen la irritación mecánica crónica de la mucosa oral con el cáncer bucal. La desventaja es la mencionada modificación del aspecto clínico de la UTC al aumentar el tamaño del cáncer, por lo que sólo en casos excepcionales, realmente precoces, se ha podido encontrar una UTC que en un sector de su borde presentaba transformación maligna (167). En contraposición a esa desventaja, la UTC es una enfermedad indiscutiblemente asociada a irritación mecánica crónica, lo que permite establecer con certeza la presencia de trauma con el solo diagnóstico de la lesión, y, por otra parte, su localización específica posibilita estudiar los efectos de la irritación mecánica crónica utilizando a un sector no traumatizado de la mucosa oral como control, consiguiendo de esta manera un ajuste casi perfecto de las variables confundentes.

En concordancia con la bibliografía, un número importante de cánceres bucales se presenta asociado a DPM (260), siendo en nuestro estudio un 43 % de los casos, y constituyéndose en el factor de riesgo de mayor potencia predictiva en la población estudiada. Además es el único factor, según el modelo univariado completo, que por sí mismo coloca al portador en el grupo de mayor riesgo de cáncer bucal, sin necesidad de existencia de otros factores. Pero aun siendo el factor más importante, en ningún paciente se presentó en forma aislada, es decir, que nunca actuó como único factor de riesgo.

Virus del Papiloma Humano

La infección genital por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, y cerca del 75 % de hombres y mujeres sexualmente activos han estado expuestos al VPH en algún momento de sus vidas. La infección de la mucosa oral por VPH podría afectar entre el 1 al 50% de la población general según diferentes estudios (261). Esta alta prevalencia implica una alta exposición a la infección por VPH como factor de riesgo de cáncer bucal, y facilita la coexistencia de

dicha infección con otros factores prevalentes en la población como tabaco y alcohol, entre otros.

Independientemente del sitio afectado, el sistema inmune limpia la infección por VPH naturalmente dentro de los dieciocho a veinticuatro meses de producida la infección, en aproximadamente un 90% de los casos (261,262). La infección por VPH no debiera ser un problema entre parejas monógamas, aún con una activa y variada vida sexual, debido a que el sistema sexual que integran permanece cerrado. La infección por VPH se convierte en un problema cuando existen múltiples parejas o cuando hay un compromiso del sistema inmunológico que contribuye a la persistencia de la infección (262).

Los recientes estudios epidemiológicos sugieren cambios significativos en la epidemia de VPH, debido a cambios en los hábitos sexuales especialmente entre las jóvenes generaciones (inicio sexual precoz, múltiples parejas sexuales, sexo oral y anal) Estos cambios de comportamiento sexual que facilitan la alta prevalencia de infección por VPH, podrían generar con el tiempo un importante incremento en el riesgo de cáncer asociado a VPH. Este escenario implica la necesidad de adecuadas campañas de prevención primaria (educación sexual, programas de vacunación) y secundaria (diagnóstico de enfermedades relacionadas a VPH) (261,263). A pesar de la evidencia que vincula a los cánceres bucales infectados por VPH con pacientes jóvenes y de sexo masculino (264), en la población estudiada la mayoría de los cánceres con sospecha de infección por VPH fueron mujeres (10 de 16) y sólo un paciente fue menor de 45 años. Esto podría indicar que, al menos en nuestro medio, o bien los hábitos sexuales han tenido cambios similares a los del resto del mundo pero mucho tiempo antes, o bien la vía de transmisión del VPH hacia la mucosa bucal podría no ser mayoritariamente por sexo oral.

La infección por VPH asociada a cáncer bucal se ha incrementado en las últimas dos décadas y es actualmente reconocida como un factor etiológico de gran importancia para los cánceres orofaríngeos (264). La prevalencia de VPH en lesiones orales con displasia epitelial ha sido estimada por un meta-análisis en 25,3% (IC 95% 14,2-45,2%) (124). Otros autores sostienen que la prevalencia de VPH en cáncer bucal sería de aproximadamente el 25%, oscilando en un rango de 20 a 50 % (248–250). Además, en un estudio sistemático realizado por Syrjänen, no sólo la infección por VPH estuvo estadísticamente relacionada con el diagnóstico de cáncer bucal, sino también con DPM, incluyendo leucoplasia y liquen plano bucal, lo que sugiere que la infección por VPH podría ser un evento temprano en la carcinogénesis bucal (265).

El diagnóstico de certeza de infección por VPH requiere de estudios de laboratorio que confirmen la presencia de ADN viral (127). En el presente estudio se

consideró positiva la sospecha de infección por VPH cuando se presentaban lesiones con un aspecto clínico característico, que permite pronosticar la presencia de HPV con mayor sensibilidad que la citología y la histopatología (128). Más allá de esto, se consideró la presunción de VPH cuando además de la presunción clínica había signos indirectos de infección por VPH en citologías exfoliativas o biopsias. Si bien estos signos inespecíficos de infección por VPH no son predictores de alta sensibilidad de infección por VPH, su combinación con la presunción clínica tuvo como objetivo disminuir el sobrediagnóstico de infección por VPH. Mediante este criterio presuntivo clínico-histológico, el porcentaje de pacientes con sospecha clínica de infección por VPH en el grupo de estudio fue de 30%, lo que se encuentra dentro del rango de prevalencia de infección por VPH en cáncer bucal a nivel mundial (266).

La infección por VPH, considerada de manera presuntiva e inespecífica, se comportó como uno de los factores de riesgo de cáncer bucal con mayor potencia predictiva individual, resultando estadísticamente significativo tanto en el análisis univariado como en el multivariado. El diagnóstico clínico e histológico de infección por VPH presenta probablemente una sensibilidad limitada y no permite determinar cuál tipo de VPH está involucrado en la infección de las células epiteliales. Por ello esta presunción clínica e histológica de infección por VPH podría considerarse insuficiente para sostener que la infección por VPH es un factor de riesgo de cáncer bucal. Sin embargo, entre los objetivos de esta investigación no está demostrar que el VPH es un factor de riesgo de cáncer bucal, sino más bien que la presunción clínico histológica de VPH, junto con otros factores, permite predecir el riesgo de cáncer bucal en estudios epidemiológicos. De esta manera la presunción clínico histológica de infección por VPH podría justificar la inclusión del paciente en una cohorte de monitoreo de pacientes de alto riesgo, oportunidad en la cual se realizaría el diagnóstico de certeza de infección por VPH mediante técnicas de detección de ADN viral.

Candidiasis crónica

La infiltración del epitelio de mucosa oral por *Candida*, principalmente *C. Albicans*, se observó en varios estudios asociada de manera estadísticamente significativa con el diagnóstico de DPM, fundamentalmente leucoplasias, y de carcinoma de células escamosas, y también con el grado de displasia de la lesión (177,178,180,267).

Estos hallazgos, junto con una alta tasa de transformación maligna encontrada en pacientes con leucoplasia infectada por *Candida*, fueron los elementos más importantes que sostienen la asociación entre *Candida* y cáncer bucal. Existe una larga discusión sobre si *Candida* es una causa de leucoplasia, o de su transformación

maligna, o si es más bien una infección de una lesión preexistente debido a los cambios ambientales que favorecen dicha sobreinfección. El tratamiento de leucoplasias no homogéneas con antifúngicos produce una mejoría en el aspecto clínico e histológico de dichas lesiones, lo que puede interpretarse en ambos sentidos (268)

Es probable que ciertos tipos de *Candida* puedan producir mayor cantidad de sustancias carcinogénicas, como nitrosaminas (269) o acetaldehído (182,270) y de esta manera, o a través de mecanismos inflamatorios podrían participar en la promoción de la carcinogénesis (271).

Entre un 20 a 70% de las personas, según diferentes estudios, son portadores de alguna especie de *Candida*. Sin embargo, para considerar el diagnóstico de candidiasis es necesaria la presencia de lesiones clínicamente manifiestas. La detección de *Candida* mediante técnicas de laboratorio carecen generalmente de valor diagnóstico, con la excepción de detección de invasión tisular por *Candida* (235). Por este motivo, en el presente estudio la categorización de presencia de infección por *Candida* se realizó a partir de la presencia de lesiones clínicamente compatibles con diagnóstico de candidiasis crónica eritematosa o hiperplásica, corroborado por estudios examen directo y/o cultivo que confirmen la presencia de *Candida*.

Debido al diseño de casos y controles en el presente estudio, no es posible mediante el mismo establecer si la presencia de *Candida* en mucosa oral es factor causal o consecuencia de una lesión maligna, sino que sólo permitiría establecer si se comporta como factor de riesgo por existir una asociación estadística. Sin embargo, la presunción clínica de candidiasis, si bien se presentó en un 19 % de los pacientes del grupo de estudio frente a un 11 % en el grupo control, resultó no significativa. El porcentaje de pacientes con cáncer bucal y sospecha de *Candida* resultó ligeramente inferior al porcentaje de entre 23 a 27 % encontrado en estudios que analizan mediante biopsias la presencia de hifas en los tejidos (272), por lo que la presunción clínica de candidiasis resultaría de menor sensibilidad comparada con una biopsia. Por otra parte, el porcentaje de candidiasis en el grupo control puede haber resultado mayor al real por un posible sesgo de inclusión, ya que los pacientes que concurren por tratamiento odontológico a la cátedra de Práctica Profesional de la FOUNC generalmente necesitan rehabilitación protética, y muchos de ellos son portadores de prótesis desadaptadas o mal higienizadas. De esta manera el riesgo de cáncer bucal asociado a *Candida* podría estar subestimado en el presente estudio.

Pérdida de inserción

Las personas que tienen una condición general de la boca mala o deficiente, tienen un riesgo incrementado de cáncer bucal, con OR de 2,6 o de 4,4, según los estudios de Garrote y Talamini, que sin embargo no especifican el criterio para definir la condición general de la boca (86,135). El riesgo de cáncer bucal se incrementa significativamente en individuos que nunca concurren a consulta odontológica llegando en un estudio a mostrar un OR de 11,9 (73,130). El control dental regular cada 18 meses es un factor protector (OR 0,4) y está asociado a buena higiene oral (137). Los individuos que no se cepillan nunca o lo hacen menos de una vez por día, tienen un incremento en el riesgo de cáncer bucal, con OR que varían entre 2,1 y 6,9 (129,130,132). Mientras tanto, cepillarse una o más veces por día es un factor protector (74). Rosenquist encuentra que la higiene oral mala (OR 5,3) y promedio (OR 2,0) son factores de riesgo independientes para el cáncer de boca (137), mientras que Balaram observa que en la India el hábito de masticar "paan" y la mala higiene bucal explican el 95 % de los cánceres en mujeres (136). El sangrado gingival no presenta resultados consistentes, ya que mientras dos estudios arrojan resultados significativos (86,130), otros tres no consiguen establecer una asociación significativa (73,110,134). El estudio de Maier en 1993 encuentra asociación significativa entre la presencia de tártaro y cáncer bucal (130). El estudio de Tezal sobre cáncer de lengua y periodontitis crónica, indicó previo ajuste de edad, hábito de fumar y número de dientes presentes en boca un aumento de 5,23 veces del riesgo de cáncer de lengua por cada milímetro de pérdida de hueso alveolar (140). Todos estos estudios sostienen la relación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de cáncer bucal.

Las variables referidas a nivel de placa bacteriana, sangrado gingival, nivel de tártaro e inclusive frecuencia de higiene, pueden ser fácilmente modificables, para mejor o para peor, ya sea con tratamiento o con falta de higiene, en pocos días o semanas. Pueden ser muy útiles para evaluar el estado actual de un individuo o de una población, o para evaluar las mejorías producidas por medidas preventivas o terapéuticas; pero no son representativas del daño que se ha generado en los tejidos periodontales, ya que sólo indican un valor en un momento específico, y la enfermedad periodontal es un proceso crónico.

La variable más representativa, a nivel poblacional, de la cronicidad de la enfermedad periodontal, y que se relaciona más directamente con la severidad de la misma, es la pérdida de inserción. Como la enfermedad periodontal es una patología directamente relacionada a placa bacteriana, la pérdida de inserción nos indica también la historia de mala higiene bucal del paciente. Además, al ser la enfermedad periodontal un proceso crónico, la pérdida de inserción provee evidencia respecto a

que la aparición de la enfermedad periodontal es anterior a la aparición del cáncer (140), estableciéndose así una relación temporal causa-efecto. La pérdida de dientes puede ser la consecuencia final de la enfermedad periodontal destructiva, por lo que si no se registra se produce una subestimación de la prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal (273). Sin embargo, los índices periodontales han sido creados, algunos, para describir el estado de salud periodontal, y otros, para indicar la necesidad de tratamiento de los pacientes. No han sido creados para evaluar la influencia del estado periodontal en relación con patologías malignas de cavidad bucal, por lo que se justificó la implementación de algún índice periodontal con modificaciones acordes a la necesidad de la investigación clínica estomatológica. En este aspecto, los índices periodontales no contemplan la acumulación de placa y tártaro en prótesis removibles. Teniendo en cuenta que para estudios epidemiológicos pueden ser adecuados los índices periodontales en los que se registre por sextante el mayor valor de cada variable a relevar (274),

Las variables que caracterizan el estado periodontal fueron registradas con una adaptación de índices periodontales, simplificando su utilización al consignar sólo el mayor valor de cada sextante. Esta adaptación ha sido necesaria para su uso en el presente estudio, ya que el objetivo de su utilización era identificar la variable periodontal que mejor indicara la relación de una enfermedad periodontal crónica con el cáncer bucal. Si bien la dificultad para registrarlas de manera reproducible significó eliminar del modelo estadístico a las variables nivel de placa bacteriana y nivel de tártaro, éstas son consideradas menos representativas de la evolución crónica de la enfermedad periodontal, ya que pueden ser modificadas rápidamente por tratamientos previos o por dificultades en la higiene dental, mientras que la pérdida de inserción, por la cronicidad necesaria para su desarrollo, provee evidencia respecto a que la aparición de la enfermedad periodontal es anterior a la aparición del cáncer (140). La pérdida de inserción resulta un indicador más confiable respecto a la evolución de la enfermedad periodontal en cada paciente; pero en los modelos estadísticos planteados no fue incluida por no poder registrarse en todos los pacientes, ya que casi un tercio de los pacientes del grupo de estudio eran desdentados totales que no referían haber perdido dientes por enfermedad periodontal. Sin embargo, es importante destacar que en los pacientes en los cuales se pudo registrar, la pérdida de inserción mayor a 5 mm generó un aumento del riesgo de cáncer bucal, acorde a numerosos estudios que vinculan la inflamación crónica producida por la enfermedad periodontal y/o la acción de microorganismos específicos con el aumento del riesgo de cáncer bucal (139,140,275–277).

Dientes perdidos

Los escasos estudios epidemiológicos sobre factores dentarios y cáncer bucal señalan a la pérdida de dientes como el factor dentario más estudiado y consistente. Sólo el estudio de Lockhart en 1998 no encuentra asociación significativa, presumiblemente, según el propio autor, por el escaso número de casos estudiados (134). En contraposición a esto, otros seis estudios muestran una asociación significativa entre el riesgo de cáncer bucal y la pérdida dentaria, de manera que aquellos individuos que han perdido más dientes, tienen más riesgo que aquellos que han perdido menos dientes o no han perdido ninguno, con OR que varían entre 2,5 y 9,8. Existe asimismo discrepancia en qué número de dientes perdidos incrementa el riesgo. La mayoría de estos estudios indican que el riesgo aumenta a partir de 15 o 16 dientes perdidos, mientras que para otros lo hace a partir de 11 dientes perdidos, o recién después de 20 dientes perdidos (73,90,129–131,137). En uno de estos estudios, la combinación de tabaco, alcohol y mayor pérdida de dientes no reemplazados fueron el más potente marcador de riesgo, con un OR de 12,8 (IC 95% 4,9-33,8) (90). A esto se agrega que dos meta-análisis han corroborado la relación entre pérdida dentaria y riesgo de cáncer bucal, de manera que la pérdida dentaria de entre 11 a 15 dientes o más sería un factor de riesgo independiente de cáncer bucal (278,279).

En el presente estudio, haber perdido más de 13 dientes estuvo relacionado en forma estadísticamente significativa con el aumento de riesgo de cáncer bucal. La pérdida dentaria indica la historia de mal estado bucal, y podría ser entendido como un indicador indirecto de acumulación de placa bacteriana y de sus efectos (caries, enfermedad periodontal), motivo por el cual se consideró diente perdido no sólo a los dientes extraídos, sino también a aquellos con extracción indicada. Este indicador de historia crónica de mal estado bucal soporta la relación entre formación de carcinógenos por la placa bacteriana y cáncer bucal (118), como así también la relación entre inflamación crónica por enfermedad periodontal y cáncer bucal. Por otra parte, el número de dientes perdidos estuvo relacionado con la presencia de prótesis removibles desadaptadas, no así con la presencia de TCMO. De esta manera se podría plantear que la pérdida dentaria genera necesidad de prótesis, y que cuando esta resulta desadaptada puede generar aumento de riesgo de cáncer bucal. También podría plantearse que la pérdida dentaria por sí misma no genera TCMO, debiendo existir otras condiciones para que aparezca este último.

Prótesis desadaptada

En unos ocho estudios epidemiológicos, el uso de prótesis por sí mismo no se presenta como un factor de riesgo para el cáncer bucal (74,90,131–133,258,280,281), aunque en individuos con un uso prolongado mayor a 31 años puede incrementar ligeramente el riesgo, con un OR de 2,1 (1,0-4,5) (90). Sin embargo, uno de ellos, el de Lockhart, informa que todos los carcinomas intraorales asentaban en áreas de contacto con dientes o prótesis. Los 10 cánceres de lengua estaban en los bordes y los 6 de piso de boca en relación a flancos linguales de prótesis inferiores (134).

Cuatro estudios abordan la evaluación del funcionamiento de las prótesis y el riesgo de cáncer bucal. El estudio de Velly indica un aumento en el riesgo de cáncer bucal en aquellos individuos que relatan una historia de úlceras orales secundarias a prótesis desadaptadas, con un OR de 2,3 (132). Rosenquist señala un aumento en el riesgo para portadores de prótesis completas defectuosas con un OR de 3,8; mientras que las prótesis parciales defectuosas sólo presentaron mayor riesgo en el análisis univariado (137). Vaccarezza estudió la asociación entre historia de úlceras recurrentes causadas por prótesis desadaptadas y cáncer bucal en pacientes fumadores, encontrando una asociación estadísticamente significativa, con un OR de 4,58, lo que sostiene la hipótesis de que la irritación mecánica crónica de la mucosa oral contribuye al efecto del tabaco para la generación de cáncer bucal (280). Rotundo muestra en su estudio un OR de 3,98 para los pacientes portadores de prótesis desadaptadas, concluyendo que éstas constituyen un factor de riesgo de cáncer bucal y deben ser revisadas periódicamente como medida de prevención de cáncer bucal (258).

En el presente estudio, la presencia de prótesis desadaptada presentó un riesgo estadísticamente significativo en el análisis univariado, no así en el multivariado. Si bien una prótesis defectuosa puede ser factor de TCMO, no siempre ha presentado lesiones asociadas a la misma en mucosa oral. Por otra parte, la desadaptación no sólo incluye la falta de retención y estabilidad que podrían ser generadoras de TCMO, sino también la presencia de rugosidades superficiales que podrían actuar no solo causando irritación mecánica, sino también acumulación de microorganismos, tanto bacterias como hongos (*Candida*) que podrían participar en la carcinogénesis mediante mecanismos directos, a través de la producción de sustancias carcinogénicas, o mediante mecanismos indirectos, como consecuencia de la inflamación crónica que producen.

Traumatismo crónico de la mucosa oral

El TCMO ha sido un factor de riesgo de cáncer bucal escasamente estudiado en comparación con otros factores más conocidos como tabaco y alcohol. Sin embargo, el TCMO ha comenzado a ser considerado como un posible factor de riesgo de cáncer bucal, aunque todavía es escasa la literatura científica sobre el mismo, y por lo tanto controversial (80). Velly no encontró riesgo estadísticamente significativa de cáncer bucal en relación a dientes defectuosos; pero sí en relación a historia de úlceras causadas por prótesis (132). Lockhart, si bien describe que todos los cánceres que observó en su estudio estuvieron en relación a dientes y prótesis, no obtuvo resultados estadísticamente significativos, según el propio autor por número insuficiente de pacientes; aunque es importante destacar que su grupo de estudio estuvo conformado por pacientes con cáncer de cabeza y cuello no bucales, entre los que se encuentran cánceres que han sido también relacionados con el mal estado bucal (134). Rosenquist encontró asociación significativa entre riesgo de cáncer bucal y tener 5 o más dientes defectuosos, con un OR de 3,1 (137). Vaccarezza y Rotundo mostraron en sendos estudios resultados estadísticamente significativos entre cáncer bucal y prótesis desadaptadas (258,280). La presencia de dientes defectuosos ha sido descrita por Behnoud y por Bektas-Kayhan como un hallazgo frecuente en los pacientes fundamentalmente en pacientes con cáncer de lengua (259,282). Estos estudios soportan la hipótesis que la irritación mecánica crónica del epitelio escamoso de la mucosa oral puede promover la displasia y la carcinogénesis, independientemente de otros factores. Este efecto puede producirse sobre la mucosa oral con mayor facilidad si está previamente iniciada por algún otro factor carcinógeno, como se observa en pacientes portadores de lesiones precancerosas, ya que en pacientes con fibrosis submucosa oral, el traumatismo intraoral crónico aumenta significativamente la presencia de displasia epitelial (283).

Todos los estudios mencionados evaluaron los efectos de la irritación mecánica crónica de la mucosa oral a través de factores dentarios o protéticos específicos, analizando por separado el efecto de prótesis y dientes. El efecto mecánico irritativo mecánico sobre la mucosa oral se produce independientemente del material que constituye el factor traumatizante. Es decir, no importa si es acrílico, aleación metálica, dentina o esmalte; sino que es suficiente que el factor traumático tenga más dureza que la mucosa oral para que ésta sufra los efectos, y según una investigación todavía no publicada, un mayor tiempo de exposición al factor traumatizante podría estar relacionado con un mayor riesgo de cáncer bucal (284). En otro estudio realizado por Piemonte, el TCMO es un factor de riesgo independiente para el cáncer bucal, y tiene en cuenta no sólo todos los factores dentarios (dientes en malposición o fracturados,

diastemas, obturaciones defectuosas) o protéticos (prótesis sin estabilidad y/o retención, flancos sobreextendidos, retenedores desadaptados) sino también los factores funcionales (interposición lingual, pérdida de guía canina, mordisqueamiento, estabilización de prótesis con la lengua), que permiten que dichos factores dentarios o protéticos hagan su acción traumatizante (138). En una presentación científica no publicada respecto a la caracterización del TCMO en pacientes con y sin cáncer, los factores funcionales estuvieron presentes en aproximadamente un 75% de todos los pacientes, independientemente que tengan o no cáncer bucal (284). Esto sugiere que para que se produzca una lesión traumática crónica no es generalmente suficiente la presencia de un diente o una prótesis defectuoso/a, sino que debe existir una alteración funcional que permita la superposición de los espacios funcionales de tejidos duros y blandos para que se produzca una lesión clínica. Esto explicaría por qué la presencia de dientes defectuosos, hecho muy frecuente en poblaciones con dificultades en acceso a tratamientos odontológicos restauradores, no está asociada a cáncer bucal en la mayoría de los estudios. En el estudio actual, la presencia de TCMO no estuvo asociada a la presencia de dientes defectuosos, lo que soporta aún más que son necesarias otras condiciones para que un diente defectuoso pueda generar TCMO, lo cual podría suceder por la concurrencia de factores funcionales.

En el presente estudio el TCMO fue registrado también teniendo en cuenta factores dentarios, protéticos y funcionales, y se manifestó como uno de los factores de riesgo más prevalentes en el grupo de estudio (72%), mayor inclusive que el tabaco y el alcohol. Resulta importante considerar que el grupo control fue constituido por pacientes que concurren para recibir atención odontológica, en muchos casos requiriendo prótesis removibles y presentando pérdida de numerosos elementos dentarios, lo cual genera condiciones aptas para que aparezcan factores traumatizantes. Por ello, este estudio puede haber presentado un sesgo de inclusión al no incorporar a pacientes con menor requerimiento de tratamiento odontológico, con menor frecuencia de factores potencialmente traumatizantes. Esto podría significar que el TCMO podría estar subvalorado como factor de riesgo, y que su importancia en la carcinogénesis podría ser aún mayor.

No menos importante resulta el análisis de la relación entre la presencia de TCMO y el tamaño del tumor. Podría pensarse que la mucosa resulta traumatizada como consecuencia del aumento de tamaño del tumor, y por lo tanto el TCMO no sería una causa del cáncer bucal. Si bien esto puede haber sucedido en algún paciente, hay dos elementos a considerar para descartar dicha relación. Primero, los criterios para determinar la presencia de TCMO indican que la condición traumatizante debe estar en boca con anterioridad a la aparición del tumor, lo que se pudo establecer mediante

anamnesis. Y segundo, y no menos importante, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de TCMO según el tamaño del tumor sugiere que no sería adecuado plantear que a mayor tamaño de tumor mayor probabilidad que haya TCMO.

La relación entre TCMO y cáncer bucal que surge del presente estudio refuerza la hipótesis de que el TCMO actúa como un factor de riesgo en la carcinogénesis bucal, al menos como promotor, determinando el sitio de aparición del cáncer sobre una mucosa previamente iniciada por otro factor.

Índice de masa corporal

Escasos estudios epidemiológicos han abordado la relación entre el índice de masa corporal y su relación con el cáncer bucal. Sin embargo, las conclusiones que se extraen de los mismos muestran consistentemente que existe una relación inversamente proporcional entre riesgo de cáncer bucal e índice de masa corporal, ya que los individuos de menor índice de masa corporal presentan mayor riesgo de cáncer bucal que los de mayor índice de masa corporal, fundamentalmente entre fumadores y entre bebedores fuertes, y en varones, con OR de entre 2 y 6,25 (184–187,285,286). O bien, los individuos de mayor IMC tienen menor riesgo de cáncer bucal comparado con los de menor IMC, con un OR de 0,13 a 0,6 (88,285,286).

Los pacientes del presente estudio con menor IMC presentaron mayor riesgo de cáncer bucal, concordante con las referencias bibliográficas (186,187,285,286), aunque los mecanismos de esta relación no están todavía aclarados. La disminución de IMC suele anteceder al diagnóstico del cáncer, por lo que es poco probable que esta asociación se deba exclusivamente a pérdida de peso secundaria a disfagia, sino más bien al efecto de pérdida de peso que producen el consumo excesivo de tabaco y/o alcohol (185).

Dieta protectora

Existe una amplia evidencia, a partir fundamentalmente de estudios de casos y controles con ajuste de variables confundentes como tabaco y alcohol, que vincula la disminución del riesgo de cáncer bucal y de tracto aerodigestivo superior con el aumento del consumo de frutas y verduras, y de otros alimentos como lácteos y aceite de oliva, o bien que vincula positivamente el riesgo de dichos cánceres con el bajo consumo de frutas y vegetales (77,190–194,287). Estas observaciones fueron corroboradas también a través de un meta-análisis por Pavia y col, quienes encontraron que el consumo de una porción diaria de frutas y vegetales reducía en un

50 % aproximadamente el riesgo de cáncer bucal (189). En términos de riesgo atribuible, el incremento de consumo de frutas y vegetales hacia el nivel más alto, podría evitar aproximadamente entre el 31 al 52 % de los cánceres de boca y faringe (87,88,288).

El efecto protector de vegetales y frutas se hace evidente a partir del consumo de al menos una porción diaria según la mayoría de los estudios mencionados. Este efecto protector de frutas y vegetales verdes es consistentemente mayor entre actuales fumadores y bebedores fuertes; mientras que los fumadores y bebedores con un bajo consumo de estos alimentos tienen los riesgos más altos. Esta modulación del efecto carcinogénico del tabaco y del alcohol evidencia el efecto benéfico del consumo de frutas y vegetales, fundamentalmente entre fumadores y bebedores (87,187,288).

En el estudio actual no hubo diferencias estadísticamente significativas según el consumo de alimentos considerados protectores, a pesar de la consistencia de múltiples estudios que han demostrado la asociación entre dieta rica en frutas y verduras y disminución del riesgo de cáncer bucal. Además de las limitaciones propias del tamaño de la población estudiada podría influir en este resultado la posibilidad de haber incorporado una subpoblación con algún sesgo de selección, ya que los pacientes del grupo control al ser pacientes que concurren a tratamiento en la universidad podrían corresponder a un estrato socioeconómico con menor hábito de consumo de frutas y verduras frescas.

Mate y otras infusiones calientes

El consumo de mate caliente ha sido considerado por la OMS como probablemente carcinogénico para el ser humano (196). En un meta-análisis, Dasanayake muestra que los bebedores de mate presentan un OR de 2,11 (IC95% 1,39–3,19), aunque plantea que no hay evidencia suficiente para atribuir ese aumento de riesgo a la temperatura del mate o la presencia de ciertos carcinógenos en la infusión (289). En el presente estudio el consumo de infusiones calientes, tanto considerando el consumo de mate solamente o incluyendo todas las infusiones calientes que consume el paciente, no sólo no presentó aumento del riesgo de cáncer bucal, sino que presentó un efecto protector. Esto se debe a que en cualquiera de estos casos, consumir menos de 1 litro por día de infusiones calientes estuvo asociado a riesgo estadísticamente significativo de cáncer bucal. Comparando estos resultados con la bibliografía previa, es importante resaltar que este estudio presenta la limitación de un número de pacientes mucho menor, lo cual podría estar generando un sesgo. Sin embargo analizando en la bibliografía previa, el riesgo de cáncer bucal se hace presente cuando el consumo de mate por día es superior a 1,5 o 2 litros, mientras que

en el presente estudio la categoría de mayor consumo fue de más de 1 litro por día, con una media de 2,01 litros por día (290). Es probable que la media de consumo sea menor en la población bajo estudio en el presente trabajo, respecto de los estudios previos realizados en áreas geográficas de mayor consumo de mate (Uruguay, sur de Brasil, Entre Ríos), y por lo tanto el nivel de exposición sea menor en la población del presente estudio. Otros estudios aportan resultados que generan aún más controversia, indicando que no hay aumento de riesgo de cáncer bucal en consumidores de mate; pero sí aumento de riesgo de cáncer en otros órganos como por ejemplo vejiga y riñón, y sostienen que el efecto carcinogénico del mate puede obedecer a la presencia de carcinógenos como el benzopireno y no solamente a la temperatura (291). Además, dato no registrado en el presente estudio, en el área de Córdoba, es muy frecuente el consumo de mate con agregado de otras hierbas medicinales, como por ejemplo cedrón (*Aloysia citriodora*), menta (*Mentha spicata*), peperina (*Minthostachys verticillata*), incayuyo (*Lippia integrifolia*), poleo (*Aloysia polystachya*), etc. El agregado frecuente de estas especies de uso medicinal podría modificar el efecto individual de la yerba mate (*Ilex paraguayensis*).

Exposición a carcinógenos ambientales y laborales

Se estima que los cánceres producidos por carcinógenos laborales y ambientales representan entre el 2 al 10% de todos los cánceres (292). La exposición a carcinógenos ambientales o laborales ha mostrado algún aumento significativo del riesgo para cáncer bucal o de cabeza y cuello. Entre las sustancias implicadas se pueden destacar hidrocarburos aromáticos policíclicos, pesticidas, herbicidas, fertilizantes, combustibles, aceites minerales, monóxido de carbono, formaldehído, asbestos, pinturas, lacas, barnices, solventes, productos utilizados en peluquerías, polvo de metal, polvo de madera y cemento, tintas de impresión, nitrosaminas (206–211,293–295), varios de los cuales estuvieron presentes en algunos pacientes incluidos. Los resultados del presente estudio, sin embargo no muestran una asociación estadísticamente significativa entre cáncer bucal y ECAL. Esto puede obedecer, al menos en parte, a que los estudios de casos y controles que han encontrado alguna relación significativa lo han hecho con un número sustancialmente mayor de pacientes; o bien los estudios de cohortes se han realizado en grupos de riesgo relativamente pequeños pero con alta exposición a carcinógenos ambientales y laborales (296).

Hidroarsenicismo crónico regional endémico

El As y sus compuestos son considerados por la IARC como carcinógenos para el ser humano (213). Una de las maneras de exposición al As es a través de la ingesta de agua de consumo, contaminada por procesos industriales o geológicos, por lo que la OMS recomienda que la concentración de As en el agua de consumo no debe superar 10 µg/litro, teniendo en cuenta que este es un valor provisional de referencia debido a que todavía existen dudas respecto a la estimación del riesgo para la carcinogenicidad del As (297). En nuestro país existe un área de alrededor de un millón de kilómetros cuadrados de la llanura Chaco-Pampeana, comprendida principalmente por Córdoba, Santiago del Estero, San Luis, Tucumán, Chaco, Santa Fe y Buenos Aires, donde se encuentran acuíferos con contenidos de As que en más del 80 % superan el valor recomendado por la OMS, superando incluso los 1000 µg/litro (298–301). De tal manera, se considera que aproximadamente cuatro millones de personas en Argentina pueden estar expuestas a la contaminación con As a través de agua de consumo (301).

Uno de los criterios diagnósticos de HACRE es la exposición continuada por seis meses o más a concentraciones de As superiores a 50 µg/litro en agua de consumo (valor recomendado en la Argentina) (298), y teniendo en cuenta que en el área geográfica afectada más del 75 % de los acuíferos contienen más de 50 µg/litro (299–301), el hecho de que una persona residente en esa área haya consumido agua de pozo, aunque no se haya dosado la concentración de As en cada pozo, podría justificar la categorización de dicho individuo como expuesto al As.

Dado que las características organolépticas de las aguas arsenicales no son generalmente desagradables, es decir, no presentan color, olor o gusto particular, los individuos consumen el agua sin prestar atención a posibles efectos. Por ello, las consecuencias tóxicas pueden observarse tardíamente. El comienzo de los síntomas puede ocurrir recién entre los 5 y 10 años de exposición. Como el tiempo que tarda en manifestarse el HACRE es variable y está relacionado con el estado de salud de la persona, la sensibilidad individual, el estado nutricional, la ingesta diaria, la concentración de arsénico en el agua de consumo y el tiempo de exposición, se definió la categorización de exposición a As a partir de 10 años de exposición a agua de consumo obtenida de pozos acuíferos en zonas arsenicales.

Los síntomas del HACRE se caracterizan por una secuencia de trastornos dermatológicos que incluyen hiperhidrosis, hiperqueratosis palmo plantar y leucomelanodermia. Con el tiempo, las lesiones se agrietan y se tornan dolorosas hasta la incapacidad y llegan a malignizarse, produciendo fundamentalmente carcinomas basocelulares, y también de células escamosas, en piel incluyendo zonas

no expuestas al sol. En adición a estos cánceres, las poblaciones expuestas pueden presentar otros cánceres en vejiga, pulmón, hígado y riñón (inclusive en estudios realizados en la provincia de Córdoba), u otra patología atribuible al As, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica y bronquiectasias; fibrosis portal no cirrótica; polineuropatía; hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, alteraciones del electrocardiograma o diabetes mellitus. En niños se le ha asociado a discapacidad del desarrollo cognitivo, alteraciones psicológicas y del habla, también retraso mental. En la gestación se describe aumento de la mortalidad fetal y neonatal, así como peso bajo al nacer (214–217,302).

En cuanto a la relación entre arsenicismo crónico y cáncer bucal, estudios realizados en Taiwán muestran un aumento del riesgo significativo de riesgo de cáncer bucal en pacientes residentes en zonas con altos niveles de As en agua y suelo (303). Además, en un estudio realizado en Córdoba por Carrica, los DPM, fundamentalmente las leucoplasias, estuvieron estadísticamente asociadas con el consumo de agua de pozo en zonas arsenicales, lo cual podría indicar que el As participa desde estadios tempranos en la carcinogénesis bucal (222).

Casi un 30 % de los pacientes del grupo de estudio, y sólo 4 % del grupo control, residían o habían residido en áreas arsenicales, fundamentalmente rurales, donde consumieron por más de 10 años agua de pozo, lo que permitió incluirlos como pacientes expuestos a contaminación arsenical. Como consecuencia de este alto porcentaje en el grupo de estudio, la exposición crónica al As se comportó como una de las variables más significativas en el riesgo de cáncer bucal, tanto en el análisis univariado como en el multivariado.

Historia familiar de cáncer

La historia familiar de cáncer y su asociación con cáncer bucal no muestra resultados consistentes, ya que algunos estudios indican exceso de riesgo moderado, para otros el riesgo es leve pero significativo, y otros no detectan aumentos significativos del riesgo.

En el estudio de Goldstein, el riesgo de cáncer bucal asociado a tener familiares que han padecido cáncer en cualquier sitio del organismo presentó un OR de 1,1 (IC 95% 0,9-1,3). El riesgo tampoco resultó significativamente elevado en aquellos con parientes con cáncer de cavidad bucal y faringe, con un OR de 1,2 (IC 95% 0,7-2,3). Debido a que el exceso leve de riesgo familiar de cáncer de boca y faringe estuvo asociado con hábitos tabáquicos en hombres pero no en mujeres, pareciera ser que los factores ambientales (fundamentalmente tabaco y alcohol) contribuyen a la tendencia observada en este estudio. Sin embargo, la predisposición

genética podría ser más evidente en la presencia de dichos factores ambientales (224).

En el estudio de Brown el riesgo de carcinoma bucal fue elevado en sujetos que reportaron un pariente de primer grado con carcinoma de la cavidad bucal, con un OR de 2,5 (IC 95% 0,8-8,0), o en cualquier sitio del tracto aerodigestivo superior, con un OR de 2,6 (IC 95% 1,4-4,8). El riesgo incrementado asociado con historia familiar de carcinoma del tracto aerodigestivo superior tendió a ser mayor para sujetos con factores de riesgo conocidos, como fuerte consumo de tabaco y/o alcohol e infrecuente consumo de frutas y vegetales, y también para pacientes con diagnóstico de carcinoma antes de los 65 años de edad (227).

Utilizando la Base de Datos de Cáncer Familiar de Suecia, con registros de diagnóstico verificados, Li describió la tasa de incidencia estandarizada para todos los cánceres del tracto aerodigestivo superior de dicho país. La fracción de población atribuible a cáncer de tracto aerodigestivo familiar fue de 0,43%, lo que indica un rol menor de la predisposición familiar en la etiología del cáncer de tracto aerodigestivo superior en Suecia. A pesar de esto, se encontró relaciones entre cáncer de tracto aerodigestivo superior y presencia en parientes de cánceres gástricos, pancreáticos, pulmonares, de cuello de útero y de piel; lo cual estaría en relación fundamentalmente a factores ambientales como consumo de tabaco y alcohol, e infección por VPH (228).

Morka y col. analizan en otro estudio poblacional a partir de bases de datos de diagnóstico médicamente verificados, con dos diferentes diseños, el riesgo familiar como un factor en el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello antes de los 45 años de edad. La estimación de la incidencia para cáncer de cabeza y cuello entre familiares de primer grado mostró una relación con cánceres de tracto respiratorio y tracto digestivo superior (cánceres generalmente asociados al tabaco), con valores de 4,3 (IC 95% 1,6-9,5) para las mujeres, 1,0 (IC 95% 0,3-2,6) para los varones, y 1,9 (IC 95% 0,9-3,5) para ambos sexos combinados. Los OR para cáncer de cabeza y cuello antes de los 45 años de edad en asociación con cánceres de tracto respiratorio y tracto digestivo superior, fue de 5,0 (IC 95% 1,4-17,3) para mujeres, 1,1 (IC 95% 0,3-3,3) para varones, y 2,0 (IC 95% 0,9-4,4) para ambos sexos combinados. Cuando se analizan ambos sexos combinados los resultados no muestran aumentos de riesgo significativos. Según los autores, una explicación de las asimetrías según sexo en riesgo familiar, podrían ser las interacciones entre susceptibilidad a cáncer y las características biológicas femeninas. También podría haber diferencias en hábitos familiares de consumo de tabaco, lo que no fue posible ajustar en este estudio por carecer de dicho datos. De todas maneras, aún si el alcohol y el tabaco juegan un rol fundamental en la carcinogénesis en pacientes menores de 45 años con cáncer de

cabeza y cuello, la susceptibilidad genética sería la responsable por su aparición temprana (226).

El estudio de Foulkes analiza el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en parientes de primer grado de los casos comparado con el riesgo de los parientes de primer grado de sus cónyuges, que sirven como control para minimizar el efecto de la exposición ambiental. El riesgo relativo ajustado para desarrollo de cáncer de cabeza y cuello si había un pariente de primer grado con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, fue de 3,79 (IC 95% 1,11-13,0). No hubo otros riesgos incrementados en forma significativa asociados a historia familiar de cáncer en otros sitios. Para parientes de primer grado de pacientes con múltiples cánceres de cabeza y cuello, el riesgo relativo ajustado fue de 7,89 (IC 95% 1,5-41,6) (225).

Radoi encontró asociación estadísticamente significativa entre historia de cáncer de cabeza y cuello entre parientes de primer grado y riesgo de cáncer de cabeza y cuello, con un OR de 1,9 (IC 95% 1,2-2,8), y con un aumento del riesgo si aumenta el número de parientes de primer grado con historia de cáncer de cabeza y cuello (304).

En los estudios de Turatti y de Garavello, los pacientes con historia familiar de cáncer de boca y de laringe, presentaron mayor riesgo de cáncer de boca y de esófago, indicando que los factores genéticos pueden influenciar la aparición del cáncer en diversos sitios. Asimismo, el riesgo fue mayor cuando mayor era el número de parientes con historia familiar de cáncer (305,306).

En el presente estudio, el riesgo de cáncer de boca en relación a HFC de tracto aerodigestivo superior, presentó, en concordancia con la mayoría de los estudios previos, un resultado no significativo (OR 0,7; IC 95% 0,3-1,4) probablemente por un número insuficiente de pacientes para lograr significación estadística.

Modelos multifactoriales

La carcinogénesis en humanos debe, como regla, ser considerada multifactorial, siendo unicausal como excepción (307). Los diferentes agentes carcinogénicos pueden afectar a los mismos genes a través de distintos mecanismos, ya sean genéticos o epigenéticos, sumando sus efectos, e inclusive actuando en las diferentes etapas de la carcinogénesis (308). La eliminación de cualquiera de los múltiples agentes causales de cáncer, ya sean considerados iniciadores, co-carcinógenos o promotores, podría prevenir el crecimiento del tumor (309). Estos hechos destacan la necesidad de considerar la multifactorialidad del cáncer, inclusive el bucal, para estimar el riesgo de un individuo. Sin embargo, los estudios realizados sobre factores de riesgo de cáncer bucal se centran fundamentalmente en tabaco y alcohol, existiendo relativamente pocos estudios que analicen otras variables (36). A su vez, los estudios que estudian el efecto sinérgico de los distintos factores de riesgo lo hacen incluyendo generalmente tabaco y alcohol, y agregando a veces una variable más, entre las que es frecuente ver consumo de nuez de betel, VPH y dieta (310). Es más, algunos estudios han propuesto por ejemplo, que para evaluar el potencial maligno del LPB, los pacientes fumadores debían ser excluidos, ya que el consumo de tabaco era considerado causa suficiente para el cáncer bucal. Si bien es posible que muchos de los casos descritos pueden estar relacionados al tabaco, eliminar a un supuesto factor sobre la base de la presencia de otro parece inapropiada, ya que los factores de riesgo no son agentes etiológicos y aplicar este criterio no permitiría la identificación de nuevos factores de riesgo (311).

Para que un factor de riesgo, por más conocido y potente que sea, pueda ser utilizado como un factor predictor de la aparición de un evento o enfermedad, debe ser capaz de permitir una categorización de los pacientes en alto y bajo riesgo con adecuada sensibilidad y especificidad. Si analizamos a la variable edad, considerada una de las más importantes para el cáncer bucal, con una sensibilidad de 0,88 dentro de este estudio, podríamos suponer que dicha variable por sí sola nos permitiría detectar a una gran parte de los pacientes con alto riesgo de cáncer; pero su especificidad es de sólo 0,47, lo que implicaría incluir en alto riesgo a más de la mitad de los pacientes sin cáncer bucal. Ahora bien, si analizamos las variables CAT y CAA, podemos destacar que tienen una alta especificidad, de aproximadamente 0,8, lo que significaría reducir la cantidad de pacientes sin cáncer en el grupo de alto riesgo. Sin embargo, la sensibilidad de ambas variables no supera el valor de 0,52, lo que implicaría considerar de bajo riesgo a la mitad de los pacientes con cáncer. Dicho de

otra manera, si bien el tabaco y el alcohol son factores ampliamente reconocidos como generadores de riesgo de cáncer bucal, un porcentaje de los pacientes con cáncer no están asociados a ninguno de ambos factores y además, un porcentaje de los pacientes sin cáncer bucal, tienen tanto o más CAT o CAA que los pacientes con cáncer. Esto sugiere que el CAT o el CAA no pueden por sí solos explicar la totalidad o casi totalidad de los cánceres bucales, como tampoco lo puede hacer ninguna de las demás variables incluidas en el presente estudio. Estas circunstancias son ejemplos suficientes para fundamentar la necesidad de obtener un método predictivo de cáncer bucal que presente valores de sensibilidad y especificidad adecuados para poder utilizar en monitoreo de cáncer bucal, y por ser el cáncer un proceso multifactorial, la acumulación de factores más que cada factor individual podría ser el predictor más confiable.

Las reglas de predicción clínica son métodos que combinan múltiples variable predictoras, tanto clínicas como de laboratorio, que teniendo en cuenta la contribución de cada variable, pueden estimar la probabilidad de un diagnóstico o un pronóstico. Este método se ha aplicado dentro de la oncología para predecir la probabilidad de cáncer de mama, pulmón y estómago entre otros, o del pronóstico de los mismos (312–314). A diferencia de estos cánceres internos, el cáncer bucal, al ser de fácil acceso, no requiere probablemente el desarrollo de una regla de predicción clínica para su diagnóstico, cuando la lesión ya ha sido detectada. En cambio, para su pronóstico se han desarrollado varias reglas de predicción o puntajes de riesgo, que permiten establecer la presencia de eventos que influyen en el diagnóstico, como por ejemplo la existencia de metástasis regionales (315,316).

En el área de prevención de cáncer bucal, las reglas de predicción clínica permitirían establecer una categorización del riesgo de cáncer bucal del paciente, de modo que puedas ser incluido en programas de monitoreo y poder así establecer medidas de prevención específica o inclusive diagnósticos precoces. No existen muchos antecedentes de estimación de riesgo mediante sistema de puntaje multifactorial para la detección de lesiones malignas y premalignas de mucosa oral. Entre éstas se puede destacar la derivación y validación de un modelo de factores de riesgo para DPM, realizado en Sri Lanka, con resultados adecuados para ser utilizado en el sudeste asiático, y cuyo modelo, con adaptaciones locales podría utilizarse en diversas poblaciones (317). Si bien este estudio es similar al presente, son varias las diferencias metodológicas. En primer lugar, el modelo de Sri Lanka es para DPM y el presente para cáncer bucal. Luego, el modelo de Sri Lanka utiliza sólo seis factores de riesgo, quizás los más estudiados por la literatura (edad, género, tabaco, alcohol, betel y dieta), sin tener en cuenta varios factores emergentes además de factores de

importancia local, como es el HACRE en nuestro caso. No menos importante de destacar, la categorización de tabaco y alcohol en nuestro estudio se realiza sobre el consumo acumulado y no sobre el estado de fumador vs. no fumador o bebedor vs. no bebedor. Otra diferencia importante entre estos dos estudios radica en que el estudio de Sri Lanka utiliza variables registradas a través de un cuestionario, y no emplea variables que requieren inspección clínica, probablemente debido a la fuerte relación que tiene en ese país el cáncer bucal con los hábitos de tabaco, alcohol y consumo de nuez de betel. En la población del presente estudio, las variables clínicas fueron más relevantes que las no clínicas, y el modelo basado en estas últimas, si bien presenta una relación estadísticamente significativa con cáncer bucal, carece de sensibilidad y especificidad adecuadas para pretender implementarlas con éxito en un programa de monitoreo. Independientemente de las diferencias que pudieran tener estos estudios, la incorporación en ambos de puntajes combinados permite aumentar la sensibilidad del monitoreo. Dada las características de gravedad que posee el cáncer bucal, disminuir los resultados falsos negativos podría significar un avance en la detección precoz de cáncer bucal.

Los cuatro modelos de puntaje para estimar el riesgo multifactorial que han sido generados en el presente estudio, poseen la capacidad para establecer un aumento del riesgo de cáncer bucal estadísticamente significativo para aquellos que obtienen mayor puntaje, es decir, a mayor acumulación de factores, mayor riesgo de cáncer bucal. Los OR de estos cuatro modelos varían entre 3,17 y 50, y también varían su sensibilidad y especificidad. Los modelos determinados por el número de factores acumulados y por las variables no clínicas del análisis univariado, presentan sensibilidad y especificidad menor a 0,75, razón de verosimilitud positiva menor a 1, y razón de verosimilitud negativa mayor a 0,25; y de tal manera no resultan aptos para su utilización en programas de monitoreo porque generarían número demasiado elevados de falsos positivos y de falsos negativos. Aplicar el modelo univariado no clínico significaría no detectar casi el 30% de pacientes de alto riesgo, los que perderían una oportunidad de prevención; y considerar indebidamente de alto riesgo al 40% de los pacientes sanos, lo que implicaría un costo emocional y financiero probablemente excesivo y por lo tanto no justificado. Las encuestas con variables no clínicas para establecer riesgo multifactorial de cáncer bucal no serían, por este motivo, una herramienta suficientemente adecuada para implementarla con éxito. Para detectar en un paciente los factores de riesgo más potentes y con mayor significación estadística, resultaría necesaria la inspección clínica del paciente por parte de un odontólogo capacitado en la detección y registro de los mismos. Los modelos con mejor valor predictivo fueron aquellos que incluyeron las variables clínicas, con

adecuados valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positiva y negativa. Esto refuerza el concepto de que la prevención y detección precoz del cáncer bucal debe ser realizada mediante la inspección de la cavidad bucal, que es hasta ahora el único método de monitoreo que según la evidencia científica permite salvar vidas en relación al cáncer bucal (318).

Los modelos univariado completo y multivariado fueron los modelos que presentaron mayor poder predictivo. Si bien puede considerarse necesaria una fuerte relación de un factor con la enfermedad para incluir dicho factor como prueba de monitoreo, no siempre un elevado odds ratio significa que dicho factor permita categorizar con adecuada sensibilidad y especificidad (319). Los modelos univariado completo y multivariado, no sólo presentaron elevados odds ratio que indican la fuerte relación entre acumulación de factores de riesgo y cáncer bucal, sino que también presentaron elevados valores de sensibilidad y especificidad, con áreas bajo curvas ROC en ambos casos superiores a 0,9. El modelo univariado completo presentó mayor sensibilidad y menor razón de verosimilitud negativa, lo que lo convierte en una regla de predicción clínica que discrimina con mucha seguridad disminuyendo resultados falsos negativos, lo que se confirmó con la validación cruzada y por curvas ROC. En la detección precoz del cáncer bucal resulta necesaria una prueba diagnóstica o de monitoreo que brinde la menor cantidad posible de falsos negativos, ya que un paciente con resultado falso negativo podría perder la oportunidad y los beneficios de actuar tempranamente en el tratamiento del cáncer bucal. Por otra parte, el modelo multivariado, al presentar mayor especificidad y mayor razón de verosimilitud positiva, podría ser útil para la indicación de procedimientos invasivos de diagnóstico y/o tratamiento, a fin de evitar consecuencias no deseadas en pacientes que no lo necesiten. Ambos modelos podrían complementarse en su uso, utilizando el modelo univariado completo durante un monitoreo oportunista, intentando discriminar con el mismo a los pacientes de alto riesgo; para luego, aplicar el modelo multivariado en los pacientes de alto riesgo detectados. Ninguno de los factores estadísticamente significativos, según el análisis univariado, presentó mejor combinación de sensibilidad y especificidad que los modelos univariado completo y multivariado, lo que fundamenta aún más la importancia de categorizar el riesgo de cáncer bucal mediante modelos multifactoriales.

El tratamiento y/o control de los factores de riesgo involucrados en la carcinogénesis bucal, permitiría modificar el efecto acumulativo de factores, y probablemente situar a un paciente, originariamente de alto riesgo, en el grupo de bajo riesgo. Algunos de los factores de riesgo no son modificables (género) ni reversibles (edad, HACRE, CAA, CAT, dientes perdidos) ni curables hasta el momento (VPH).

Otros factores pueden ser modificables, con distintos grados de éxito posible (DPM, TCMO, prótesis desadaptada, IMC, consumo de infusiones). Entre estos últimos, varios son de incumbencia odontológica, lo que sitúa al odontólogo como uno de los profesionales que más puede hacer para disminuir el riesgo de cáncer bucal de un paciente.

Limitaciones

El presente estudio fue realizado con un grupo control constituido por pacientes que concurren a tratamiento odontológico en la Universidad Nacional de Córdoba, y no sobre una muestra poblacional, pudiendo dicha muestra poblacional no ser representativa de la población y por lo tanto tener un sesgo en la inclusión de registros.

Los índices multifactoriales de riesgo de cáncer bucal que han sido desarrollados en el presente estudio fueron desarrollados para realizar de manera simple y objetiva la identificación de pacientes con alto riesgo de cáncer bucal, y así facilitar la prevención y detección precoz de cáncer bucal. Sin embargo, debido a la potencia predictiva de los factores individuales, fundamentalmente constituidos por variables que requieren inspección clínica, estos modelos requieren ser implementados por odontólogos con capacitación en la detección y registro de dichos factores de riesgo. La confiabilidad del resultado, pues, generaría mayores costos para implementar dichos modelos de monitoreo, comparado con una encuesta telefónica o un formulario autoadministrado que indaguen sobre variables no clínicas, por ejemplo.

De suma importancia es considerar que este estudio consiste en la creación o derivación de una regla de predicción clínica, y si bien los resultados han sido validados internamente con porcentaje de error en la categorización menor a 4 %, para recomendar inequívocamente su implementación, resulta necesario a futuro validar externamente, ya sea de forma temporal o geográfica, los resultados obtenidos (320).

Un aspecto ético en la implementación del modelo univariado, es la inclusión al grupo de alto riesgo de una cuarta parte de la población sana. Esto implicaría no sólo costos mayores, sino también una carga de ansiedad para cada paciente sano que podría interpretarse en algún sentido como innecesaria. En sentido opuesto, esta circunstancia, permitiría intervenir preventivamente sobre el paciente de alto riesgo cuando todavía no ha desarrollado la enfermedad, mediante la eliminación y/o control de los factores de riesgo.

Estos modelos han sido desarrollados en un ámbito poblacional y geográfico específico, que posee características particulares como es la prevalencia de HACRE,

el no consumo de nuez de betel como en los países del sudeste asiático, el consumo de mate, tabaco y alcohol distinto a otros países, diferente estado de salud bucal, entre otros. Por ello su utilización sin modificaciones sólo podría hacerse dentro del mismo ámbito. Sin embargo, el concepto de estimación del riesgo de cáncer bucal mediante índices multifactoriales, podría ser implementado en otros ámbitos con la debida valoración de los factores de riesgo de cáncer bucal que se consideren presentes en cada comunidad en particular.

Conclusiones

Los factores de riesgo de cáncer bucal relevados en la presente investigación han mostrado en algunos casos diferencias importantes en su frecuencia respecto a los conocimientos previos sobre los mismos, tal el caso del tabaco. Además, los factores de riesgo más importantes ya no son el consumo de tabaco y alcohol, sino la presencia de DPM, VPH, HACRE y TCMO.

Excepto HACRE, los factores de riesgo más relevantes son detectables, en forma presuntiva, a través de inspección clínica, resultando de fundamental importancia la capacitación de los odontólogos para la detección de esos factores.

Teniendo en cuenta un criterio de causas necesarias y suficientes, sólo la presencia de DPM podría constituir una causa suficiente para generar cáncer bucal, ya que ninguno de los otros factores de riesgo tiene la potencia para generar por sí solo la inclusión de un paciente en el grupo de alto riesgo.

La sumatoria de factores de riesgo de cáncer bucal está fuertemente relacionada con el riesgo de cáncer bucal. A mayor número de factores de riesgo de cáncer bucal a los que un individuo ha estado expuesto, mayor es el riesgo de presentar cáncer bucal. La acumulación de factores de riesgo de cáncer bucal en un mismo paciente constituye, pues, un factor de riesgo de mayor potencia y capacidad predictiva que cualquiera de los factores de riesgo considerados individualmente. Si este efecto acumulativo se realiza ponderando la potencia predictiva de cada factor, esta tendencia se mantiene y aumenta la sensibilidad y especificidad del índice de riesgo multifactorial.

El análisis univariado, al facilitar la inclusión de mayor número de factores, permitió desarrollar un índice de riesgo multifactorial con mayor sensibilidad, más adecuado para utilizar en monitoreo de pacientes para prevención y detección precoz de cáncer bucal. El análisis multivariado, al incluir sólo los factores de mayor potencia, permitió desarrollar un índice de mayor especificidad, más adecuado para fundamentar técnicas de diagnóstico invasivas en pacientes con factores de riesgo de cáncer bucal. En cualquiera de estos casos, al estar los factores de riesgo de mayor poder predictivo constituidos generalmente por variables clínicas, para ser utilizado en monitoreo de cáncer bucal, el índice multifactorial debe ser llevado a cabo por odontólogos previamente capacitados.

A los efectos de recomendar la utilización de estos índices como método de monitoreo, resulta necesaria su validación prospectiva, ya sea temporal o geográfica.

Por último, la naturaleza multifactorial del cáncer bucal requiere incluir la mayor cantidad de variables posibles en las futuras investigaciones de factores de riesgo, no limitándose solo a los factores más publicados en la literatura científica, para permitir el estudio de factores de riesgo emergentes de cáncer bucal.

Referencias

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-41.
2. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:139-42.
3. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000; 36:106-15.
4. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997; 33:302-12.
5. Morelato RA, López de Blanc SA. Oral cancer mortality in the province of Cordoba, Argentine Republic in the period 1975-2000. A comparative study with other populations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E230-5.
6. 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; 98:546-52.
7. Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* 1999; 35:173-9.
8. Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102:67-76.
9. 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; 13:E544-8.
10. Teppo L, Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, et al. Cancer patient survival--patterns, comparisons, trends--a population-based Cancer Registry study in Finland. *Acta Oncol* 1999; 38:283-94.
11. González-García R, Naval-Gias L, Martos PL, Nam-Cha SH, Rodríguez-Campo FJ, Muñoz-Guerra MF, et al. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:264-71.
12. Allison P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34:161-70.
13. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:5-27.
14. Ribeiro K, Kowalski L, Latorre M. Impact of comorbidity, Symptoms, and Patients Characteristics on the Prognosis of Oral Carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1079-1085.
15. Gerson SJ. Oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med* 1990; 1:153-66.
16. Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54:949-54.

17. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:313-8.
18. Morelato RA, Herrera MC, Fernández EN, Corball AG, López de Blanc SA. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Córdoba Argentina. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:405-8.
19. Barasch A, Safford M, Eisenberg E. Oral cancer and oral effects of anticancer therapy. *Mt Sinai J Med* 1998; 65:370-7.
20. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control* 2002; 9:400-9.
21. Allison PJ, Locker D, Wood-Dauphinee S, Black M, Feine JS. Correlates of health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Qual Life Res* 1998; 7:713-22.
22. García Jordán M, Sosa Rosales M, Lence Anta J, Fernández Garrote L, Martín Moya LA. Distribución del cáncer bucal por etapas clínicas. Cuba (1988-1994). *Rev Cuba Oncol* 1999; 15:170-5.
23. Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. *Carcinogenesis* 2000; 21:517-24.
24. Silverman Jr S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: the outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 2001; 132:7S.
25. Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig* 2001; 5:207-13.
26. British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening: a management strategy for dental practice. *BDA Occasional Paper* 2000; 6:1-36.
27. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, et al. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess* 2006; 10:1 - iv.
28. Vaidya JS. Screening for disease--the good--the bad and the thoughtful. *Int J Surg* 2005; 3:107-12.
29. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of measures of effectiveness in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol* 2006; 42:551-60.
30. Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight PM. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *Br Dent J* 2003; 194:497-502.
31. Santana JC, Delgado L, Miranda J, Sánchez M. Oral Cancer Case Finding Program (OCCFP). *Oral Oncol* 1997; 33:10-2.
32. Deep P. Screening for common oral diseases. *J Can Dent Assoc* 2000; 66:298-9.
33. Prout MN, Sidari JN, Witzburg RA, Grillone GA, Vaughan CW. Head and neck cancer screening among 4611 tobacco users older than forty years. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:201-8.
34. Lavelle CL, Scully C. Criteria to rationalize population screening to control oral cancer. *Oral Oncol* 2005; 41:11-6.

35. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002; 133:1064-71.
36. Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013; 41:97-109, e78-91.
37. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277:488-94.
38. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284:79-84.
39. Childs JD, Cleland JA. Development and application of clinical prediction rules to improve decision making in physical therapist practice. *Phys Ther* 2006; 86:122-31.
40. Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, et al. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 2000; 11:477-88.
41. Redelmeier DA, Lustig AJ. Prognostic indices in clinical practice. *JAMA* 2001; 285:3024-5.
42. Wang SS, Samet JM. Tobacco smoking and cancer: the promise of molecular epidemiology. *Rev Salud Publica Mex* 1997; 39:331-45.
43. Williams HK. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:165-72.
44. Park N, Kang M. Genetic instability and oral cancer. *Electron J Biotechnol* 2000; 3:65-71.
45. Das BR, Nagpal JK. Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit* 2002; 8:RA258-67.
46. Vineis P, Matullo G, Manuguerra M. An evolutionary paradigm for carcinogenesis? *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:89-95.
47. Fenech M. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. *Drug Discov Today* 2002; 7:1128-37.
48. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:776-81.
49. Beckman RA, Loeb LA. Genetic instability in cancer: theory and experiment. *Semin Biol* 2005; 15:423-35.
50. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1890-900.
51. Gleich LL, Salamone FN. Molecular genetics of head and neck cancer. *Cancer Control* 2002; 9:369-78.
52. Pérez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RC. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* 2006; 59:445-53.
53. Blons H, Laurent-Puig P. TP53 and head and neck neoplasms. *Hum Mutat* 2003; 21:252-7.

54. Nagai MA. Genetic alterations in head and neck squamous cell carcinomas. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:897-904.
55. Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R. The chromosomal basis of cancer. *Cell Oncol* 2005; 27:293-318.
56. Pathak S, Multani AS, Furlong CL, Sohn SH. Telomere dynamics, aneuploidy, stem cells, and cancer (review). *Int J Oncol* 2002; 20:637-41.
57. Duesberg P, Li R, Rasnick D. Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer: highlights from a conference held in Oakland, CA in January, 2004. *Cell Cycle* 2004; 3:823-8.
58. Saunders WS, Shuster M, Huang X, Gharaibeh B, Enyenihi AH, Petersen I, et al. Chromosomal instability and cytoskeletal defects in oral cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:303-8.
59. Meeker AK, Hicks JL, Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, Westra WH, Chan TY, et al. Telomere length abnormalities occur early in the initiation of epithelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3317-26.
60. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. *J Clin Pathol* 2004; 57:1245-9.
61. Shay JW, Roninson IB. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene* 2004; 23:2919-33.
62. Meeker AK, De Marzo AM. Recent advances in telomere biology: implications for human cancer. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:32-8.
63. Sumida T, Hamakawa H. Telomerase and oral cancer. *Oral Oncol* 2001; 37:333-40.
64. Toyota M, Issa JP. Epigenetic changes in solid and hematopoietic tumors. *Semin Oncol* 2005; 32:521-30.
65. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7:21-33.
66. Minamoto T, Mai M, Ronai Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20:519-27.
67. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3:415-28.
68. Ha PK, Califano JA. Promoter methylation and inactivation of tumour-suppressor genes in oral squamous-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2006; 7:77-82.
69. Hasina R, Linggen MW. Angiogenesis in oral cancer. *J Dent Educ* 2001; 65:1282-90.
70. Devi U. Basics of carcinogenesis. *Health Admin* 2005; XVII:16-24.
71. Silverman, S Jr. in: *Oral cancer. American Cancer Society atlas of clinical oncology series. 5th ed. BC Decker Inc, Hamilton; 2003: 113–128*
72. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A. Attributable risk for oral cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:189-93.
73. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:25-33.

74. Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 2000; 36:170-4.
75. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macian A, García i Castell J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60:225-36.
76. Lansdorp PM. Major cutbacks at chromosome ends. *Trends Biochem* 2005; 30:388-95.
77. Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: the role of environment. *Biotherapy* 1998; 11:205-20.
78. Hernández-Guerrero JC, Jacinto-Alemán LF, Jiménez-Farfán MD, Macario-Hernández A, Hernández-Flores F, Alcántara-Vázquez A. Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18:e306-11.
79. Pires FR, Ramos AB, de Oliveira JBC, Tavares AS, da Luz PSR, dos Santos TCRB. Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8-year period. *J Appl Oral Sci* 2013; 21:460-7.
80. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45:309-16.
81. Sheno R, Devrukhkar V, Chaudhuri, Sharma BK, Sapre SB, Chikhale A. Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma patients: a retrospective study. *Indian J Cancer* 2012; 49:21-6.
82. Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol* 1997; 33:82-5.
83. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:340-6.
84. Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, Wu T, Laskaris G, Petridou E, et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol* 2001; 37:28-35.
85. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004; 108:741-9.
86. Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R, et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:1238-42.
87. Sánchez MJ, Martínez C, Nieto A, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch FX, et al. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:49-56.
88. Rodríguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004; 40:207-13.
89. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* 2004; 40:304-13.

90. Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28B:9-15.
91. IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1987 (suppl 7).
92. Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:252-63.
93. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D, et al. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:986-93.
94. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004; 83:1-1438.
95. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:99-106.
96. Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues. *Carcinogenesis* 2002; 23:1979-2004.
97. Tay SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004; 93:116-20.
98. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Hsu TC, et al. Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1043-9.
99. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1091-100.
100. Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 2004; 567:427-45.
101. Rubin H. Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates. *Carcinogenesis* 2001; 22:1903-30.
102. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1852-67.
103. Choi A. Review Articles: the carcinogenetic mechanisms of tobacco. *J Hong Kong Med Assoc* 1990; 42:15-7.
104. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Drinking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1988; 44:1-378.
105. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol* 1999; 35:375-8.
106. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999; 83:1-4.
107. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700-5.

108. Riedel F, Goessler U, Hormann K. Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:543-55.
109. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer: a review. *Oral Oncol* 1998; 34:441-7.
110. Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991; 51:3044-7.
111. Carretero Peláez M, Esparza Gómez GC, Figuero Ruiz, Cerero Lapiedra; Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. *Análisis crítico de la literatura. Med Oral* 2003; 9:116-23.
112. Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza- Gómez G, Moreno-López LA. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral* 2004; 9:14-23.
113. Salaspuro MP. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:679-94.
114. Shiu MN, Chen TH. Impact of betel quid, tobacco and alcohol on three-stage disease natural history of oral leukoplakia and cancer: implication for prevention of oral cancer. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:39-45.
115. Badger TM, Ronis MJ, Seitz HK, Albano E, Ingelman-Sundberg M, Lieber CS. Alcohol metabolism: role in toxicity and carcinogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:336-47.
116. Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2:13-32.
117. Poschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:65-71.
118. Homann N, Tillonen J, Rintamaki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001; 37:153-8.
119. Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamaki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21:663-8.
120. Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, Shimada H, Kashiwase Y, Sasaki H, et al. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer* 2000; 88:342-50.
121. Visapaa JP, Gotte K, Benesova M, Li J, Homann N, Conradt C, et al. Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut* 2004; 53:871-6.
122. Upile T, Jerjes W, Al-Khawalde M, Radhi H, Sudhoff H. Oral sex, cancer and death: sexually transmitted cancers. *Head Neck Oncol* 2012; 4:31.
123. Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head Neck Pathol* 2012; 6 Suppl 1:S3-15.
124. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011; 47:1048-54.

125. Herrero, R. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31:47-51.
126. Venezuela RF, Talavera A, Frutos MC, Kiguen AX, Monetti MS, Sollazo M, et al. Human Papillomavirus (HPV) in Oral Cavity Lesions: Comparison with Other Oral Cancer Risk Factors. *Journal of Microbiology Research*, 2013; 3:228-33.
127. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii243-5.
128. Furrer VE, Benítez MB, Furnes M, Lanfranchi HE, Modesti NM. Biopsy vs. superficial scraping: detection of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in potentially malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:338-44.
129. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ, et al. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990; 1:235-41.
130. Maier H, Zoller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller WD. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108:655-61.
131. Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6:57-67.
132. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998; 34:284-91.
133. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:201-6.
134. Lockhart PB, Norris CM, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1998; 34:133-9.
135. Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeye L, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oropharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001; 85:46-54.
136. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer* 2002; 98:440-5.
137. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran HB, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:1327-36.
138. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:513-7.
139. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol* 2005; 76:406-10.
140. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:450-4.

141. Rezende CP de, Ramos MB, Daguíla CH, Dedivitis RA, Rapoport A. Oral health changes in with oral and oropharyngeal cancer. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74:596-600.
142. Grinspan D. Traumatismos bucales. *Enfermedades de la boca*, Tomo II. Ed. Mundi, Buenos Aires, 1973; p. 792-823.
143. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ* 2001; 65:328-39.
144. Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kodama Y, Ohya T, et al. *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis* 2005; 11:151-6.
145. Hormia M, Willberg J, Ruokonen H, Syrjänen S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. *J Periodontol* 2005; 76:358-63.
146. Alvarez Cantoni, H., Fascina, NA, Lanfranchi, HE. *Estomatología y PTR. Fundamentos, Técnicas y Clínica en Rehabilitación Bucal*. 1ra edición. Buenos Aires: Hacheace; 2002. p. 395-449.
147. Sato T. A study on effect of mechanical irritation in development and progression of tongue cancer. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1995; 62:532-50.
148. Konstantinidis A, Smulow JB, Sonnenschein C. Tumorigenesis at a predetermined oral site after one intraperitoneal injection of N-nitroso-N-methylurea. *Science* 1982; 216:1235-7.
149. Pérez MA, Raimondi AR, Itoiz ME. An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral chronic traumatic ulcer. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:17-22.
150. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16:217-26, 229.
151. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85:473-83.
152. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248:171-83.
153. Jaiswal M, La Russo NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G626-34.
154. DuBois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12:1063-73.
155. Dannenberg AJ, Lippman SM, Mann JR, Subbaramaiah K, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol* 2005; 23:254-66.
156. Banerjee AG, Gopalakrishnan VK, Bhattacharya I, Vishwanatha JK. Deregulated cyclooxygenase-2 expression in oral premalignant tissues. *Mol Cancer Ther* 2002; 1:1265-71.
157. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996; 313:17-29.

158. Klaunig JE, Xu Y, Isenberg JS, Bachowski S, Kolaja KL, Jiang J, et al. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998; 106 Suppl 1:289-95.
159. Wink DA, Vodovotz Y, Laval J, Laval F, Dewhirst MW, Mitchell JB. The multifaceted roles of nitric oxide in cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19:711-21.
160. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem* 2006; 387:365-72.
161. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:69-83.
162. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:390-6.
163. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol* 2004; 40:120-30.
164. Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, Borenstein L, Barrandon Y, Wettstein FO, et al. The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. *J Virol* 1996; 70:1912-22.
165. Siegsmond M, Wayss K, Amtmann E. Activation of latent papillomavirus genomes by chronic mechanical irritation. *J Gen Virol* 1991; 72:2787-9.
166. Amtmann E, Volm M, Wayss K. Tumour induction in the rodent *Mastomys natalensis* by activation of endogenous papilloma virus genomes. *Nature* 1984; 308:291-2.
167. Grinspan D. Precáncer bucal. *Enfermedades de la boca*, Tomo III. Ed. Mundi, Buenos Aires, 1982; p. 2723-809.
168. Warnakulasuriya S, Johnson N, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:575-80.
169. Aguas S, Lanfranchi HE. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. *Rev Fac Odontol UBA*. 2004; 19:21-30.
170. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol* 2011; 16:5-14.
171. Farah CS, Woo SB, Zain RB, Sklavounou A, McCullough MJ, Lingen M. Oral cancer and oral potentially malignant disorders. *Int J Dent* 2014; 2014:853479.
172. Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral* 2003; 8:2-9.
173. Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Ahtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:759626.
174. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther* 2011; 7:120-7.
175. Li Y-F, Sung F-C, Tsai M-H, Hua C-H, Liu C-S, Huang Y-T, et al. Interactions between cigarette smoking and polymorphisms of xenobiotic-metabolizing genes: the risk of oral leukoplakia. *Dis Markers* 2013; 34:247-55.
176. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009; 58:519-37.

177. Gall F, Colella G, Di Onofrio V, Rossiello R, Angelillo IF, Liguori G. *Candida* spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. *New Microbiol* 2013; 36:283-8.
178. Wu L, Feng J, Shi L, Shen X, Liu W, Zhou Z. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 396 patients from eastern China. *Ann Diagn Pathol* 2013; 17:37-40.
179. Hebbar PB, Pai A, D S. Mycological and histological associations of *Candida* in oral mucosal lesions. *J Oral Sci* 2013; 55:157-60.
180. Chiu C-T, Li C-F, Li J-R, Wang J, Chuang C-Y, Chiang W-F, et al. *Candida* invasion and influences in smoking patients with multiple oral leucoplakias-a retrospective study. *Mycoses* 2011; 54:e377-83.
181. Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. *Candida* in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses* 2011; 77:1125-8.
182. Gainza-Cirauqui ML, Nieminen MT, Novak Frazer L, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Rautemaa R. Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med* 2013; 42:243-9.
183. Darling MR, McCord C, Jackson-Boeters L, Copete M. Markers of potential malignancy in chronic hyperplastic candidiasis. *J Investig Clin Dent* 2012; 3:176-81.
184. Franceschi S, Levi F, Conti E, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, et al. Energy intake and dietary pattern in cancer of the oral cavity and pharynx. *Cancer Causes Control* 1999; 10:439-44.
185. Franceschi S, Dal Maso L, Levi F, Conti E, Talamini R, La Vecchia C. Leanness as early marker of cancer of the oral cavity and pharynx. *Ann Oncol* 2001; 12:331-6.
186. Nieto A, Sánchez MJ, Martínez C, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch X, et al. Lifetime body mass index and risk of oral cavity and oropharyngeal cancer by smoking and drinking habits. *Br J Cancer* 2003; 89:1667-71.
187. Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsagué X, La Vecchia C, Franceschi S. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer* 2006; 118:2293-7.
188. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:559S - 569S.
189. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1126-34.
190. Toporcov TN, Antunes JL, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol* 2004; 40:925-31.
191. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:1091-4.
192. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract-I. *Foods. Oral Oncol* 1999; 35:17-21.
193. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract-II. *Nutrients. Oral Oncol* 1999; 35:22-6.

194. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Diamond EL, Gao YT, Ji BT, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:441-8.
195. Shklar G. Mechanisms of cancer inhibition by anti-oxidant nutrients. *Oral Oncol* 1998; 34:24-9.
196. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. *IARC Mongr Eval Carcinog Risk Hum* 1991; 51:1-513.
197. Goldenberg D. Mate: a risk factor for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2002; 38:646-9.
198. Victora CG, Muñoz N, Horta BL, Ramos EO. Patterns of maté drinking in a Brazilian city. *Cancer Res* 1990; 50:7112-5.
199. Rolón PA, Castellsagué X, Benz M, Muñoz N. Hot and cold mate drinking and esophageal cancer in Paraguay. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4:595-605.
200. Sewram V, De Stefani E, Brennan P, Boffetta P. Maté consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in uruguay. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003; 12:508-13.
201. De Barros SG, Ghisolfi ES, Luz LP, Barlem GG, Vidal RM, Wolff FH, et al. High temperature «matè» infusion drinking in a population at risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol* 2000; 37:25-30.
202. Fagundes RB, Abnet CC, Strickland PT, Kamangar F, Roth MJ, Taylor PR, et al. Higher urine 1-hydroxy pyrene glucuronide (1-OHPG) is associated with tobacco smoke exposure and drinking mate in healthy subjects from Rio Grande do Sul, Brazil. *BMC Cancer* 2006; 6:139.
203. Kamangar F, Schantz MM, Abnet CC, Fagundes RB, Dawsey SM. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mate drinks. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008; 17:1262-8.
204. Golozar A, Fagundes RB, Etemadi A, Schantz MM, Kamangar F, Abnet CC, et al. Significant variation in the concentration of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in yerba maté samples by brand, batch, and processing method. *Environ Sci Technol* 2012; 46:13488-93.
205. Heck CI, de Mejia EG. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci* 2007; 72:R138-51.
206. Wunsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol* 2002; 38:737-46.
207. Maier H, Tisch M, Enderle G, Dietz A, Weidauer H. Occupational exposure to paint, lacquer and solvents, and cancer risk in the area of the upper aero-digestive tract. *HNO* 1997; 45:905-8.
208. Maier H, Tisch M. Occupations and social habits and head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 9:71-3.
209. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 1998; 55:393-400.

210. Martínez Ballesteros O, Alvarez de los Heros F. Exposición a tóxicos de uso industrial y ambiente laboral. *ORL-DIPS* 2005; 32:62-71.
211. Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, et al. Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med* 2000; 57:180-7.
212. Andreotti M. Occupational status and cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cad Saude Publica* 2006; 22:543-52.
213. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 2004;84:1-477.
214. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996; 7:117-24.
215. Tello EE. Carcinomas of internal organs and their relationship to arsenical drinking water in the Republic of Argentina. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988; 16:497-501.
216. Centeno JA, Mullick FG, Martínez L, Page NP, Gibb H, Longfellow D, et al. Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 5:883-6.
217. Grinspan D, Biagini R. Chronic endemic regional hydroarsenicism. The manifestations of arsenic poisoning caused by drinking water. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1985; 13:85-109.
218. Enrique BR. Chronic arsenic water pollution in the Republic of Argentina. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1975; 3:423-32.
219. Yu HS, Lee CH, Chen GS. Peripheral vascular diseases resulting from chronic arsenical poisoning. *J Dermatol* 2002; 29:123-30.
220. Galindo G, Fernández-Turiel JL, Parada MÁ, Gimeno D. Arsénico en aguas: origen, movilidad y tratamiento. 2005 <http://digital.csic.es/handle/10261/4019>
221. Mapa Educativo Nacional - Arsénico. <http://www.mapaeducativo.edu.ar/Atlas/Arsenico>
222. Carrica V. Contribución al estudio de lesiones cancerizables de la mucosa en pacientes de zonas de hidroarsenicismo crónico regional endémico (H.A.C.R.E.). Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba; 1999.
223. Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. Arsenite cocarcinogenesis: an animal model derived from genetic toxicology studies. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 5:749-52.
224. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, Schoenberg JB, Austin DF, Preston-Martin S, et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B:319-22.
225. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ* 1996; 313:716-21.
226. Mork J, Moller B, Glatte E. Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population-based study. *Oral Oncol* 1999; 35:360-7.
227. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, Winn DM, Harty LC, Otero EB, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 2001; 92:2102-8.

228. Li X, Hemminki K. Familial upper aerodigestive tract cancers: incidence trends, familial clustering and subsequent cancers. *Oral Oncol* 2003; 39:232-9.
229. de Andrade M, Amos CI, Foulkes WD. Segregation analysis of squamous cell carcinoma of the head and neck: evidence for a major gene determining risk. *Ann Hum Genet* 1998; 62:505-10.
230. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people-a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001; 37:401-18.
231. Grinspan D. Enfermedades propias de la boca: las leucoplasias. *Enfermedades de la boca*, Tomo II. Ed. Mundi, Buenos Aires, 1973; p. 1465-517.
232. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45:317-23.
233. Andreasen J. Oral lichen planus: A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25:31-42.
234. Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmay GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pr* 2005; 6:1-16.
235. Aguirre Urizar JM. Oral candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19:17-21.
236. World Health Organization. WHO :: Global Database on Body Mass Index, http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
237. IARC Working Group. Some chemicals used in plastics and elastomers. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1986; 39:7-378.
238. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-63.
239. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159:882-90.
240. De Carvalho MB, Lenzi J, Lehn CN, Fava AS, Amar A, Kanda JL, et al. Clinical and epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma of the oral cavity in women. *Rev Assoc Med Bras* 2001; 47:208-14.
241. Ukraintseva S, Yashin AI. Individual Aging and Cancer Risk: How are They Related? *Demogr Res* 2003; 9:163-96.
242. Moura MA de S, Bergmann A, Aguiar SS de, Thuler LCS. The magnitude of the association between smoking and the risk of developing cancer in Brazil: a multicenter study. *BMJ Open* 2014; 4:e003736.
243. Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Schmaus A, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22:268-76.
244. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45:340-50.
245. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2011; 47:725-31.

246. Dahlstrom KR, Little JA, Zafereo ME, Lung M, Wei Q, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. *Head Neck* 2008; 30:75-84.
247. Lee Y-CA, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlman H, et al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009; 18:3353-61.
248. Lee Y-CA, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang Z-F, Muscat J, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008; 17:1974-81.
249. Goldstein BY, Chang S-C, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang Z-F. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19:431-65.
250. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2014; 8:6-14.
251. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36:1021-8.
252. Van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 2014; 19:e386-90
253. Brouns E-REA, Baart J-A, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18:e19-26.
254. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14:E310-4.
255. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2014; 145:45-56.
256. Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. *Head Neck Pathol* 2012; 6:178-83.
257. Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43:742-8.
258. Rotundo LDB, Toporcov TN, Biazevic GH, Carvalho MB de, Kowalski LP, Antunes JLF, et al. Are recurrent denture-related sores associated with the risk of oral cancer? A case control study. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16:705-15.
259. Bektas-Kayhan K, Karagoz G, Kesimli MC, Karadeniz AN, Meral R, Altun M, et al. Carcinoma of the Tongue: A Case-control Study on Etiologic Factors and Dental Trauma. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2014; 15:2225-9.
260. Rhodus NL. Oral cancer and precancer: improving outcomes. *Compend Contin Educ Dent* 2009; 30:486-8, 490-4, 496-8 passim; quiz 504, 520.
261. Bharti AH, Chotaliya K, Marfatia YS. An update on oral human papillomavirus infection. *Indian J Sex Transm Dis* 2013; 34:77-82.
262. Rosenquist SE. Is oral sex really a dangerous carcinogen? Let's take a closer look. *J Sex Med* 2012; 9:2224-32.

263. Syrjänen S, Termine N, Capra G, Paderni C, Panzarella V, Campisi G. Oral HPV infection: current strategies for prevention and therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18:5452-69.
264. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012; 6 Suppl 1:S16-24.
265. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011; 17 Suppl 1:58-72.
266. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14:467-75.
267. Sitheeque MA, Samaranyake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14:253-67.
268. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14:47-62.
269. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 1987; 8:1543-8.
270. Nieminen MT, Uittamo J, Salaspuro M, Rautemaa R. Acetaldehyde production from ethanol and glucose by non-*Candida albicans* yeasts in vitro. *Oral Oncol* 2009; 45:e245-8.
271. Ramírez-García A, Rementería A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antorán A, Pellón A, et al. *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? *Crit Rev Microbiol* 2014; 25:1-13.
272. Spolidorio LC, Martins VRG, Nogueira RD, Spolidorio DMP. The frequency of *Candida* sp. in biopsies of oral mucosal lesions. *Pesqui Odontológica Bras* 2003; 17:89-93.
273. Lindhe, J, T. K, Lang, N. Epidemiología de las enfermedades periodontales. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 4ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 51-84.
274. Lindhe, J. Epidemiología de la enfermedad periodontal. *Periodontología Clínica*. 2da. edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1992. p. 70-88.
275. Rajesh KS, Thomas D, Hegde S, Kumar MSA. Poor periodontal health: A cancer risk? *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17:706-10.
276. Pendyala G, Joshi S, Chaudhari S, Gandhage D. Links demystified: Periodontitis and cancer. *Dent Res J* 2013; 10:704-12.
277. Krüger M, Hansen T, Kasaj A, Moergel M. The Correlation between Chronic Periodontitis and Oral Cancer. *Case Rep Dent* 2013; 2013:262410.
278. Wang R-S, Hu X-Y, Gu W-J, Hu Z, Wei B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. *PloS One* 2013; 8:e71122.
279. Zeng X-T, Luo W, Huang W, Wang Q, Guo Y, Leng W-D. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS One* 2013; 8:e79074.

280. Vaccarezza GF, Antunes JLF, Michaluart-Júnior P. Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers. *J Public Health Dent* 2010; 70:52-7.
281. Alburquerque R, López-López J, Marí-Roig A, Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, Santos JR. Relationship between squamous cell carcinoma of the anterior two thirds of the tongue and removable denture use: a pioneer study in a Portuguese population. *Braz Dent J* 2011; 22:410-4.
282. Behnoud F, Torabian S, Zargaran M. Relationship between oral poor hygiene and broken teeth with oral tongue squamous cell carcinoma. *Acta Med Iran* 2011; 49:159-62.
283. Dayal, Reddy R, Anuradha BK. Malignant potential of oral submucous fibrosis due to intraoral trauma. *Indian J Med Sci* 2000; 54:182-7.
284. Lazos JP, Piemonte ED, Brunotto, Mabel. Caracterización de factores traumáticos intraorales crónicos en lesiones benignas y malignas de mucosa oral. XLIII REUNIÓN DE LA SAIO; 2010; Los Cocos, Córdoba, Argentina.
285. Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Tarnaud C, et al. Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *Cancer Causes Control* 2013; 24:1437-48.
286. Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L, et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22:1217-31.
287. Bravi F, Edefonti V, Randi G, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Dietary patterns and upper aerodigestive tract cancers: an overview and review. *Ann Oncol* 2012; 23:3024-39.
288. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Barbone F, Herrero R, et al. Diet and risk of oral and pharyngeal cancer. An Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10:191-5.
289. Dasanayake AP, Silverman AJ, Warnakulasuriya S. Maté drinking and oral and oropharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010; 46:82-6.
290. Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 25:530-9.
291. Stefani ED, Moore M, Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, et al. Maté consumption and risk of cancer: a multi-site case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2011; 12:1089-93.
292. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, et al. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ Res* 2007; 105:414-29.
293. Smailyte G. Cancer incidence among workers exposed to softwood dust in Lithuania. *Occup Environ Med* 2012; 69:449-51.
294. Ji J, Hemminki K. Occupation and upper aerodigestive tract cancers: a follow-up study in Sweden. *J Occup Environ Med* 2005; 47:785-95.
295. Kvam BMN, Romundstad PR, Boffetta P, Andersen A. Cancer in the Norwegian printing industry. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31:36-43.
296. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85:341-51.

297. WHO. Guidelines for drinking-water quality. 3rd edition incorporating 1st and 2nd addenda. Geneva: World Health Organization; 2008. pp. 306–308b p.
298. Marisa G, González DE, Amoedo D. Hidroarsenismo crónico regional endémico: un desafío diagnóstico y de prevención. Arch Argent Pediatr 2009; 107:467-73.
299. Smedley PL, Nicolli HB, Macdonald DMJ, Barros AJ, Tullio JO. Hydrogeochemistry of arsenic and other inorganic constituents in groundwaters from La Pampa, Argentina. Appl Geochem 2002; 17:259-84.
300. Navoni JA, De Pietri D, Garcia S, Villaamil Lepori CE. Health risk for the vulnerable population exposed to arsenic in the province of Buenos Aires, Argentina. Rev Panam Salud Pública 2012; 31:1-8.
301. Villaamil Lepori E, Garcia SI. Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico-Estudio Colaborativo Multicéntrico. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina; 2007. http://www.ambiente.gov.ar/archivos/web/UniDA/File/libro_hidroarsenicismo_completo.pdf
302. Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Aposhian HV, Beck B, Fowler B, et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. Environ Health Perspect 1999; 107:593-7.
303. Su C-C, Lin Y-Y, Chang T-K, Chiang C-T, Chung J-A, Hsu Y-Y, et al. Incidence of oral cancer in relation to nickel and arsenic concentrations in farm soils of patients' residential areas in Taiwan. BMC Public Health 2010; 10:67.
304. Radoï L, Paget-Bailly S, Guida F, Cyr D, Menvielle G, Schmaus A, et al. Family history of cancer, personal history of medical conditions and risk of oral cavity cancer in France: the ICARE study. BMC Cancer 2013; 13:560.
305. Turati F, Edefonti V, Bosetti C, Ferraroni M, Malvezzi M, Franceschi S, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. Ann Oncol 2013; 24:2651-6.
306. Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. Int J Cancer 2008; 122:1827-31.
307. Hecker E. Co-carcinogens of the initiation-(or tumor) promoter type as environmental risk factors of cancer in man, experimental analysis of an etiologic model situation of life style cancer and current problems of assessment of cancer risk in multifactorial carcinogenesis. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1984; 55 Suppl 2:145-64.
308. Barrett JC, Wiseman RW. Cellular and molecular mechanisms of multistep carcinogenesis: relevance to carcinogen risk assessment. Environ Health Perspect 1987; 76:65-70.
309. Carbone M, Pass HI. Multistep and multifactorial carcinogenesis: when does a contributing factor become a carcinogen? Semin Cancer Biol 2004; 14:399-405.
310. Saman DM. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. Head Neck Oncol 2012; 4:1.
311. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100:164-78.

312. McCowan C, Donnan PT, Dewar J, Thompson A, Fahey T. Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2011; 61:e205-14.
313. Beane J, Sebastiani P, Whitfield TH, Steiling K, Dumas Y-M, Lenburg ME, et al. A prediction model for lung cancer diagnosis that integrates genomic and clinical features. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1:56-64.
314. Costa MLV, de Cássia Braga Ribeiro K, Machado MAC, Costa ACLV, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:843-50.
315. Kalet IJ, Whipple M, Pessah S, Barker J, Austin-Seymour MM, Shapiro LG. A rule-based model for local and regional tumor spread. *Proc AMIA Symp* 2002; 360-4.
316. Wu CH, Lee MM, Huang KC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ. A probability prediction rule for malignant cervical lymphadenopathy using sonography. *Head Neck* 2000; 22:223-8.
317. Amarasinghe HK, Johnson NW, Laloo R, Kumaraarachchi M, Warnakulasuriya S. Derivation and validation of a risk-factor model for detection of oral potentially malignant disorders in populations with high prevalence. *Br J Cancer* 2010; 103:303-9.
318. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny A-M. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD004150.
319. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999; 319:1562-5.
320. Toll DB, Janssen KJM, Vergouwe Y, Moons KGM. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:1085-94.

Anexos

Anexo 1: Historia Clínica para Registro de Variables

Paciente N°...../.....			
Cáncer Bucal: Diseño y evaluación de un índice de riesgo multifactorial			
Doctorando: Od: Eduardo David Piemonte			
Director: Prof. Dr. Héctor Eduardo Lanfranchi Tizeira			
Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba			
Planilla de registro de variables			
Apellido			Nombres
DNI Tipo	N°:	Edad:	Sexo: M F
Fecha y lugar de nacimiento:		Ocupación actual:	
Domicilio			
Localidad		Cod. Post.:	Tel:
Fecha: / /201	Derivado por:		
Motivo de la consulta:			
Tiempo de evolución:			
Antecedentes personales:	cáncer SI NO	¿Cuál?	Tratamiento recibido:
Estado actual:			
Diagnóstico clínico presuntivo:			T:
Diagnóstico histopatológico:			Informe n°:
Altura: mts.	Peso: kg.	Índice de masa corporal (IMC): (peso/altura ²)	
Tabaco			
¿Fuma? SI NO		¿Ha fumado? SI NO	
¿Masca? SI NO			
Cigarrillos rubios	Cigarrillos negros	Con filtro	Sin filtro Armados Cigarros Pipa
¿A qué edad comenzó a fumar?		¿Interrumpió en algún período?	
¿Cuántos años fumó?		Promedio diario:	
Total de cigarrillos fumados, por período total:			
Período			
Promedio diario			
Estimación parcial			
Total de cigarrillos fumados, por períodos parciales:			
¿Dónde fuma?	Casa	Trabajo	Otros espacios cerrados Espacios abiertos
Al despertarse, ¿cuánto tarda en fumar el primer cigarrillo del día?:			
¿Vive o ha vivido con un fumador? SI NO		¿Cuánto tiempo? (h/d/a)	
Exposición pre-natal: SI NO		Exposición en infancia: SI NO	
¿Trabaja o ha trabajado con un fumador? SI NO		¿Cuánto tiempo? (h/d/a)	
1			

Alcohol						
Consumo bebidas alcohólicas			SI	NO	A veces	¿A qué edad comenzó?
¿Durante cuántos años?						¿Hace cuánto tiempo dejó de beber?
Período: años	Tipo de bebida	Total semanal: vasos	Consumo acumulado	Conversión a gramos		

Lesiones cancerizables						
Diagnóstico clínico de:						
Ubicación:						
Informe histopatológico n°:		Resultado				
Candidiasis						
Sospecha clínica	SI	NO	Aguda	Crónica	Atrófica	Vegetante
Relacionada a prótesis	SI	NO	Localización:			
Examen directo n°		Resultado:				
HPV						
Sospecha clínica de infección por HPV		SI	NO	Localización:		
Citología n°:		Resultado:				

Nutrición			
Alimento de riesgo	Veces por semana	Alimento protector	Veces por semana
Carnes rojas asadas		Vegetales frescos	
Frituras		Vegetales cocidos	
Embutidos		Frutas cítricas	
Fiambres		Frutas no cítricas	
Copetín		Lácteos	
Guisos con grasa animal			
Total			

Mate y otras infusiones			
Bebidas	Mate	Café	Té
Cantidad por día en termos, pavas, tazas:		Conversión a litros:	
Temperatura	Muy Caliente	Caliente	Tibio
Comparte el mate	SI	NO	Comidas calientes
			SI
			NO

Exposición a tóxicos ambientales y laborales:			
Trabaja o trabajó, o vivió en contacto con sustancias tóxicas		SI	NO
¿Cuál?		Tiempo:	
Localidades en donde vivió:		Zona arsenical:	SI
			NO
Consumía agua de pozo		SI	NO
A través de alimentos		Tiempo	

Historia familiar de cáncer			
Algún familiar padece o padeció cáncer	SI	NO	Padres, abuelos, hermanos y tíos
¿Quién?			
¿De qué localización original?			

Paciente N°...../.....

Factores dentarios

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Ausentes:					Sanos:					Defectuosos:					
Marcar con D: defectuosos (cavidad de caries, fracturados, en malposición, con sobreobturaciones y/u cualquier otra condición que genere en los mismos bordes filosos o rugosos al tacto)															

Irritación bacteriana crónica						
Sextante	SD	AS	SI	ID	AI	II
Pérdida de inserción						
Retención de placa bacteriana						
Tártaro						
Pérdida dentaria por enfermedad periodontal						
Trauma intraoral crónico	SI	NO	Tiempo:			
Factor:						
Localización de lesión				Diagnóstico clínico		
Historia de trauma	SI	NO	Tiempo:			
Prótesis superior	Adaptada		Desadaptada		No usa	
Prótesis inferior	Adaptada		Desadaptada		No usa	

Anexo 2: Consentimiento Informado

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Cátedra de Clínica Estomatológica "A"

ANEXO 2: Consentimiento Informado

En Córdoba capital, a los.....del mes de..... del año 201.....
Nombre del Paciente.....DNI N°.....
con domicilio en calle..... N°.....
Autoriza al Dr....., Matrícula N°.....
a realizar una intervención quirúrgica de.....
en mi cavidad bucal.

Por la presente declara que:

1. Acepta que se le realice el examen clínico estomatológico y confección de historia clínica completa en la Cátedra de Clínica Estomatológica "A" por el Odontólogo.....Matrícula N°.....
2. Que el Od.....me ha informado en forma y clara y detallada sobre los riesgos inherentes a la operación y acerca de las mayores y menores probabilidades de éxito de la misma.
3. Que el Od.....me ha informado adecuadamente cuál es el resultado deseado de la operación, sin comprometerse a lograrlo en su totalidad, no obstante la obligación que le compete de actuar con diligencia e idoneidad, planeando una adecuada ejecución técnica de la labor quirúrgica a efectuar, de acuerdo con los métodos científicos más modernos y experimentados en la especialidad, cirugía buco-maxilo-facial y las reglas de la ciencia y arte de curar.
4. Que eximo de responsabilidad civil al Od..... para el caso de no obtenerse en la operación el resultado deseado, por la concurrencia de caso fortuito o hecho propio mío. Se entenderá que no se ha logrado el resultado, si como consecuencia de la operación practicada se produjera un perjuicio funcional o estético mayor al que se pretendió corregir, por alteraciones visibles de la región intervenida.
5. Que asimismo, eximo de responsabilidad al Od..... si por la concurrencia de un caso fortuito o hecho mío, o por riesgos propios de la operación, surgiera algún daño en mi cuerpo o en mi salud, con posterioridad a su ejecución.
6. Asimismo consiento la administración de anestésicos que se consideren necesarios. Reconozco que siempre hay riesgos para la salud asociados con la anestesia y dichos riesgos me han sido completamente explicados.
7. Entiendo que en el curso de la operación o procedimiento pueden presentarse situaciones imprevistas o complicaciones que necesiten procedimientos diferentes o adicionales a los previstos. Consiento por lo tanto a la realización de procedimientos adicionales que el Od..... juzgue necesarios.
8. Con el propósito de promover el conocimiento y el progreso científico como así también evaluar la evolución, consiento la fotografía, grabación en cinta de video o televisión de la operación u otro procedimiento a realizarse en condición de que mi identidad no sea revelada, y la biopsia a ser utilizada con fines de investigación.
9. Que la exención de responsabilidad a que se refieren los puntos 3 y 4 rige en tanto y en cuanto el Od.....no incurra en errores groseros y evidentes o en negligencia grave durante la operación o durante el post-operatorio.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Cátedra de Clínica Estomatológica "A"

10. Me reservo el derecho a interrumpir el estudio y/o tratamiento cuando lo desee, quedando bajo mi entera responsabilidad todo compromiso posterior en relación a mi enfermedad, como ser, y no limitado a ellos, por incumplimiento de los controles, indicaciones, derivaciones y/o tratamiento que se me requirieran.
11. Confirmando que he leído y comprendo en todos los términos que anteceden y que todos los agregados o correcciones han sido hechos antes de mi firma.

FIRMA Paciente/Pariente ó Tutor (a).....

Nombre y Apellido en letra imprenta.....

Parentesco, si firma una persona que no sea el/la paciente.....

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y contestado completamente todas las preguntas que me han sido formuladas.

Fecha/...../.....

Firma Doctor/a.....

Aclaración.....

Firma Testigo.....

Aclaración.....