

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

**PAPEL PRONOSTICO DE LOS FACTORES CLINICOS Y
EPIDEMIOLOGICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES
CON CANCER DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE.**

Marta Sandoval Puig
Barcelona, 2003

*Vanidad de vanidades, dijo el Predicador. Vanidad de vanidades, todo es vanidad. ...
... volví a considerar la sabiduría, los desvaríos y la necedad. ¿Qué más podrá hacer el que
reine después de mí, más de lo que ha sido hecho?. Y vi que la sabiduría sobrepasa a la
necedad, como la luz a las tinieblas. El sabio tiene sus ojos en su cabeza, pero el necio anda
en las tinieblas. Sin embargo, entendí que lo mismo le sucede a uno que a otro. Entonces dije
en mi corazón: "Cómo sucede al necio, me sucederá también a mí. ¿Qué gano con ser más
sabio?" Y pensé en mi corazón, que esto también es vanidad.*

Eclesiastés 1,2; 2,12-15.

I. AGRADECIMIENTOS

Desde que empecé mi residencia como especialista en otorrinolaringología en el Hospital Prínceps d'Espanya de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, tuve la idea de realizar un trabajo de investigación que me condujera a llevar a término mi tesis doctoral.

Este empeño inicial fue contagiado e inducido por los que ahora han sido mis directores de tesis. Al Dr. Manuel Dicenta Sousa, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología de la CSUB, debo agradecerle, además de sus enseñanzas en la práctica de la especialidad de Otorrinolaringología, la insistencia de la importancia de llevar a cabo este trabajo y la confianza que siempre me ha mostrado. Al Dr. Manuel Mañós Pujol, codirector de la tesis doctoral, debo agradecerle sus indicaciones, los consejos y la paciencia que ha tenido conmigo. A ambos, quiero demostrarles mi más profundo agradecimiento por tantas horas que me han dedicado y por su apoyo que en ningún momento ha decaído a lo largo de los años.

Al resto de miembros del servicio de otorrinolaringología, debo agradecer su colaboración, que aunque directa o indirectamente han ayudado a contribuir en los diferentes aspectos de la tesis, especialmente al Dr. Julio Nogués y la Dra. Amparo Juan. Así mismo, quiero hacer extensible este agradecimiento a los especialistas de los Servicios de Cirugía Máxilo-Facial y Cirugía Plástica de la CSUB, especialmente al Dr. Antonio Monner, Dr. Josep Pericot y Dr. Joan M^a Viñals, por aportar también casos al estudio así como ayudarme en el seguimiento de los mismos.

El desarrollo del trabajo de campo inicial me fue facilitado gracias a la confianza que depositaron en mi tanto el Dr. Xavier Bosch como el Dr. Xavier Castellsagué, del Servicio de Epidemiología i Registre del Càncer de l'Institut Català d'Oncologia, al considerarme buena candidata para optar a la beca de la CSUB una vez finalizado mi período como residente. Asimismo, debo agradecer al Dr. Castellsagué, la ayuda que me ha prestado para desarrollar el estudio epidemiológico y estadístico. Sus buenos consejos y críticas realizadas, han contribuido de manera muy importante tanto en el diseño del estudio, como en la metodología, como en el análisis estadístico del mismo.

A la Sra. Rebeca Font, gran profesional de la estadística, le debo también un profundo agradecimiento por sus horas interminables de análisis de datos. Su gran capacidad

intuitiva y el interés mostrado por el tema que hemos estudiado, han permitido que pudiera finalizar un trabajo con rigor estadístico. También me gustaría agradecer al resto del personal del SERC, quienes me han prestado ayuda en todos aquellos momentos de dificultades en los que me he encontrado durante estos años.

La oncología de cabeza y cuello me ha resultado siempre un campo apasionante dentro de la otorrinolaringología, pero hay momentos muy duros y difíciles de hacer frente. El contacto con los 157 pacientes incluidos en el estudio, me ha dado la posibilidad de aprender ya no solo del cáncer oral, sino también del aspecto humano de cada uno de ellos. Aquellos que han fallecido en el seguimiento les debo un recuerdo póstumo, mientras que los que siguen vivos, los animo a mantenerse firmes ante la adversidad, aspecto que he aprendido de muchos de ellos, así como de sus familiares y acompañantes en la batalla.

Creo que como médico, no debería perder la sensibilidad que el paciente se merece en ningún momento. Nunca acabaré de mejorar lo suficiente en este punto. Por fortuna, mi destino profesional me ha llevado al lado de dos buenos profesionales de la medicina además de grandes humanistas. Al Dr. Carlos Magri, Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del hospital de l'Hospitalet del Consorci Sanitari Integral, le agradezco su cariño y sus enseñanzas tanto en el aspecto médico como quirúrgico de la especialidad, así como la paciencia demostrada en los estos últimos meses, por facilitarme el trabajo y sentar como prioridad del servicio la edición de mi tesis doctoral; al Dr. Joan Vilas, debo también agradecerle su predisposición a darme consejos y sus críticas siempre constructivas. A los dos, mi reconocimiento por ponerme las cosas fáciles cuando yo las veía muy difíciles.

Me gustaría agradecer a mis padres, Angel y Eulalia, su entusiasmo por mi trabajo, sus ánimos, y su fe en mi que nunca menguado sino que se ha ido incrementando. También a Cristina, mi hermana y mi sobrino, Pol, por estar a mi lado siempre, por aguantar siempre mis lecturas y por formar entre todos una familia maravillosa que me ha ayudado a realizarme primero como persona, después como médico y finalmente como doctoranda. A ellos les agradezco esta incondicionalidad hacia mi persona, de la que muchas veces no me he considerado merecedora.

Quisiera también agradecer al resto de compañeros que me han acompañado durante mi ejercicio de la profesión, y que me han animado a seguir adelante. Especialmente al Dr. Rafael Vera, con quien inicie mi ejercicio profesional, y de quien conservo una

valiosa amistad y al Dr. Ferran Losa, por mostrarme la luz en el camino. He precisado además un importante soporte logístico, siempre desinteresado, de mis amigos y compañeros médicos residentes, de las secretarias, del equipo de enfermería, de las instrumentistas y de todo el personal del servicio de otorrinolaringología de la CSUB que ha colaborado en algún aspecto durante la realización del trabajo.

Por último, quisiera animar a realizar la tesis doctoral, a aquellos compañeros que en algún momento se lo han planteado. Aunque es un trabajo duro y a veces desalentador, les aconsejaría que se intentaran rodear de un equipo de personas como las que me han apoyado a mí y he nombrado anteriormente. Creo sinceramente que en ellos está la clave para poder llegar al fin de la tesis.

Mi más profundo agradecimiento a todos.

Marta Sandoval Puig

II. INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	14
<hr/>	
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	16
<hr/>	
2.1. Epidemiología descriptiva	16
2.1.1. Incidencia	17
2.1.2. Mortalidad	23
2.1.3. Supervivencia	26
2.1. Factores de riesgo	29
2.2.1. Tabaco	30
2.2.2. Alcohol	33
2.2.3. Dieta	35
2.2.4. Virus	38
2.2.5. Dentadura e higiene oral	46
2.2.6. Factores socio-económicos	47
2.2.7. Lesiones precancerosas	47
2.2.8. Número de cromosomas	51
2.3. Factores pronósticos	53
2.3.1. Clínico-tumorales	53
2.3.2. Genéticos	55
2.3.3. Víricos	61
2.3.4. Otros	73
<hr/>	
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	77
<hr/>	
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	80
<hr/>	
4.1. Hipótesis	80
4.2. Objetivos	81
<hr/>	
5. METODOLOGÍA	82
<hr/>	
5.1. Diseño del estudio	82
5.2. Población y ámbito de estudio	82
5.3. Criterios de selección de casos	82
5.4. Identificación de casos y consentimiento informado	83
5.5. Cuestionario entrevista y protocolos de seguimiento	85
5.6. Muestras biológicas	86

5.7. Variables	88
5.7.1. Variables epidemiológicas	88
5.7.2. Variables clínicas	93
5.7.3. Variables de seguimiento	98
5.7.4. Variables biológicas	103
5.8. Método estadístico	104
5.8.1. Análisis estadístico	105
5.8.2. Análisis de supervivencia y factores pronósticos	105
6. RESULTADOS	108
<hr/>	
6.1. Inclusión y seguimiento de los pacientes en el estudio	108
6.2. Análisis descriptivo de las variables	110
6.2.1. Variables epidemiológicas	110
6.2.2. Variables clínicas	118
6.2.3. Variables de seguimiento	123
6.2.4. Variables biológicas	126
6.3. Factores pronósticos	127
6.3.1. Análisis univariado y multivariado	128
6.3.2. Modelo final de análisis multivariado	142
7. DISCUSIÓN	143
<hr/>	
7.1. Estudiar la prevalencia del diagnóstico del cáncer de cavidad oral y orofaringe en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, hospital de tercer nivel ubicado en el área del Baix Llobregat de Barcelona.	145
7.2. Describir las características demográficas de la cohorte a estudio.	146
7.3. Describir la supervivencia del cáncer oral en nuestra cohorte de estudio, así como la tasa de recidiva de los tumores y la mortalidad por cáncer oral.	151
7.4. Determinar los factores pronósticos del cáncer de cavidad oral y orofaringe.	154
7.4.1. Estudiar el impacto en nuestro estudio de los factores pronósticos conocidos como la edad, sexo, localización de la lesión y estadio clínico para este tipo de tumores.	155
7.4.2. Describir el papel de la demora del diagnóstico como factor pronóstico en el cáncer oral.	157

7.4.3.	Estudiar el impacto como nuevo factor pronóstico asociado al cáncer oral de la dieta. Determinar el papel de la ingesta de verduras y frutas antes del diagnóstico de la enfermedad y después de éste como factor pronóstico.	158
7.4.4.	Determinar el papel pronóstico de las variables tabaco y alcohol antes y después del diagnóstico de la enfermedad	160
7.4.5.	Estudiar el impacto como factor pronóstico de la detección del virus del papiloma humano tanto en las muestras biológicas como en el suero de los pacientes de nuestra cohorte a estudio.	163
7.4.6.	Determinar el papel de otros factores pronósticos estudiados en la literatura médica consultada, con resultados contradictorios: nivel de escolarización de los pacientes, papel del síntoma debut y significado pronóstico de los diferentes tipos de tratamientos empleados.	164
7.5.	Dificultades y limitaciones del estudio	167
8.	CONCLUSIONES	169

9.	BIBLIOGRAFÍA	172
----	--------------	-----

III. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	16
<hr/>	
Tabla 2.1	Incidencia del cáncer de cavidad oral, glándulas salivares y de orofaringe en la CSUB. Registre hospitalari de tumors. ICO. CSUB. 1999. 17
Tabla 2.2	Tasa de incidencia cruda estimada del cáncer por localización, sexo y área.1990 (por 1000.000). 19
Tabla 2.3	Número estimado de nuevos casos (por miles) por localización, sexo y área, 1990 21
Tabla 2.4	Tasas estandarizadas por edad de la incidencia del cáncer por localización, sexo y área, 1990. 22
Tabla 2.5	Tabla de los tumores malignos más frecuentes 23
Tabla 2.6	Mortalidad por cáncer en Catalunya 1975-1992. Porcentaje de cambio anual. Hombres 24
Tabla 2.7	Mortalidad por cáncer en Catalunya 1975-1992. Porcentaje de cambio anual. Mujeres 25
Tabla 2.8	Incidencia y mortalidad por cáncer en Cataluña, 1988-1992 25
Tabla 2.9	Factores que pueden influir en la supervivencia del cáncer 26
Tabla 2.10	Estudios de supervivencia en cáncer oral 28
Tabla 2.11	Cáncer oral: ratio de supervivencia relativa en 11375 casos (1974-1984) 28
Tabla 2.12	Proporción de muertes atribuibles a diversos factores 29
Tabla 2.13	Porcentaje de fumadores adultos en los países de la unión europea 32
Tabla 2.14	Relación entre el tipo de VPH y la patología asociada 39
Tabla 2.15	Comparación de diferentes estudios de detección del VPH mediante PCR de neoplasias malignas orales 42
Tabla 2.16	Clasificación de la UICC 1976 54
Tabla 2.17	Guijrahi 106 casos de lengua oral 55
Tabla 2.18	Características de la población a estudio con cáncer de cabeza y cuello respecto a su situación VPH 72
5. METODOLOGÍA	82
<hr/>	
Figura 5.1	Esquema de identificación de casos, recolección de las muestras, y realización de los protocolos de recogida de datos del estudio 84

6. RESULTADOS 108

TABLAS

Tabla 6.1	Casos identificados para el estudio, número de pacientes excluidos y el motivo	108
Tabla 6.2	Procedencia de los pacientes en relación con cada año de duración del estudio	109
Tabla 6.3	Servicio de procedencia desde donde han sido incluidos los pacientes en el estudio a lo largo de los años de duración del mismo	110
Tabla 6.4	Tabla en la que se determina el servicio donde se realizó el seguimiento de los pacientes del estudio	110
Tabla 6.5	Descripción de las variables demográficas de la cohorte a estudio	111
Tabla 6.6	Descripción de la ingesta de vegetales y frutas antes del diagnóstico y transcurrido un año del mismo	112
Tabla 6.7	Relación entre la ingesta de vegetales y frutas en el momento del diagnóstico y al cabo de un año	113
Tabla 6.8	Tabla de contingencia para la localización, estadio clínico y tratamiento en relación con el tipo de ingesta de alimentos tras el tratamiento	114
Tabla 6.9	Descripción del consumo de tabaco y alcohol antes del diagnóstico y transcurrido un año del diagnóstico	115
Tabla 6.10	Tabla de contingencia para el sexo, edad, localización histología y tratamiento en relación con el consumo de tabaco antes y después del diagnóstico	116
Tabla 6.11	Tabla de contingencia para el sexo, edad, localización, motivo de demora y estadio clínico en relación con el consumo de alcohol antes y después del diagnóstico	117
Tabla 6.12	Descripción de las variables localización, síntoma debut, demora del diagnóstico e histología	118
Tabla 6.13	Tabla de contingencia para el sexo, edad, y síntoma debut en relación con la localización de la lesión	119
Tabla 6.14	Tabla de contingencia de la localización y la demora en relación con el síntoma debut de la lesión	120
Tabla 6.15	Tabla de contingencia entre el estadio clínico y el motivo de demora	120

Tabla 6.16	Tabla de contingencia entre el sexo, síntoma debut y tratamiento en relación con el estadio clínico	121
Tabla 6.17	Tabla de contingencia entre el sexo, el síntoma debut y el motivo de demora en relación con el estadio patológico	122
Tabla 6.18	Tabla de contingencia entre el síntoma debut, la localización y el estadio clínico en relación con el tratamiento realizado	123
Tabla 6.19	Descripción del estado clínico durante el seguimiento	124
Tabla 6.20	Descripción de las variables biológicas de serología	126
Tabla 6.21	Análisis univariado y multivariado de las variables demográficas	A-1
Tabla 6.22	Análisis univariado y multivariado de las variables de tabaco	A-2
Tabla 6.23	Análisis univariado y multivariado de las variables de alcohol	A-2
Tabla 6.24	Análisis univariado y multivariado de las variables de dieta	A-3
Tabla 6.25	Análisis univariado y multivariado de las variables síntoma debut y localización	A-4
Tabla 6.26	Análisis univariado y multivariado de las variables demora del diagnóstico e histología	A-4
Tabla 6.27	Análisis univariado y multivariado de las variables estadio clínico y patológico, y tratamiento	A-5
Tabla 6.28	Análisis univariado y multivariado de las variables biológicas	A-6
Tabla 6.29	Modelo final de variables ajustadas	A-7
FIGURAS		
Figura 6.1	Curvas de supervivencia de los tres desenlaces a estudio (mortalidad global, recidiva y muerte por cáncer oral)	125
Figura 6.2	Análisis comparativo de la supervivencia global entre los diferentes grupos de edad	129
Figura 6.3	Gráfico de mortalidad por cáncer oral respecto a los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico	131
Figura 6.4	Análisis de la mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral entre los diferentes grupos de ingesta de vegetales antes del diagnóstico	A-8
Figura 6.5	Análisis de la mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral entre los diferentes grupos de ingesta de vegetales tras un año del diagnóstico	A-8
Figura 6.6	Análisis de la mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral entre los diferentes grupos de ingesta de frutas antes del diagnóstico	A-8

Figura 6.7	Análisis de la supervivencia global entre los diferentes grupos de tipo de alimentación tras el diagnóstico	135
Figura 6.8	Análisis de la supervivencia global de la variable localización de la lesión	137
Figura 6.9	Análisis de la supervivencia global entre los grupos de demora del diagnóstico	137
Figura 6.10	Análisis de la supervivencia global entre los diferentes estadios clínicos	139
Figura 6.11	Análisis de la supervivencia global entre las diferentes modalidades terapéuticas	140

IV. ABREVIACIONES

AC	Anticuerpos
ADN	Acido desoxirribonucleico
AJCC	American joint cancer comitee
ARN	Acido ribonucleico
C.Oral	Cavidad oral
cc	Centímetros cúbicos
CCC	Cáncer de cabeza y cuello
CMF	Cirugía máxilo-facial
col.	Colaboradores
CPL	Cirugía plástica
CSUB	Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
EEUU	Estados Unidos
EIA	Enzima inmunoanálisis
IARC	Agencia Internacional de investigación sobre el Cáncer
IC	Intervalo de confianza
ICD	International codification disease
ICO	Institut Català d'Oncologia
ISH	Hibridación <i>in situ</i>
LPO	Liquen plano oral
LR	Log rank test
MMP	Metaloproteinasas
MTT	Metástasis
OR	Odds Ratio
ORL	Otorrinolaringología
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PCR	Reacción en cadena de la proteína
RA	Riesgo atribuido
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
SB	Southern Blot
SERC	Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer
SNG	Sonda Naso-Gástrica
VADS	Vías aéreo-digestivas superiores
VHS	Virus del Herpes Simple
VLP	"Virus Like Ptoeins"
VPH	Virus del papiloma humano

1. INTRODUCCION

El cáncer oral (incluyendo el cáncer de cavidad oral y orofaringe) es un problema creciente de salud pública que afecta a muchos países del mundo independientemente del grado de industrialización.

A nivel mundial, el cáncer oral y faríngeo representa el 7% de todos los tumores, con 270.000 nuevos casos por año en el hombre y 143.000 en la mujer⁽¹⁾. En los países menos industrializados, es el quinto tumor más frecuente en el hombre y el séptimo en la mujer. En el sudeste asiático, el cáncer orofaríngeo es el tumor más frecuente en el hombre. Respecto a la mortalidad, el panorama es muy parecido, aunque las diferencias en la supervivencia hacen que las tasas de mortalidad entre los países desarrollados y menos desarrollados y entre diferentes grupos étnicos sean incluso más dispares ⁽²⁾.

Se han identificado varios factores de riesgo importantes como el tabaco^(3,51), el consumo de alcohol⁽⁴⁾, el mascar betel⁽⁵⁾ y las dietas pobres en frutas y verduras frescas^(6,7). Estos factores parecen estar involucrados en la etiología de una proporción importante de casos. Sin embargo, estos factores de riesgo son muy comunes en la población, como ocurre en la mayoría de tumores, pero solo un número relativamente pequeño de personas desarrolla la enfermedad.

La identificación de factores pronósticos en el cáncer oral se ha centrado mucho en el papel del estadio del tumor y la localización del mismo, como en tumores de otras localizaciones. De todos modos, es obligado el estudio de otros posibles factores pronósticos para poder llegar a entender la biología y el comportamiento de estos tumores, puesto que muchos tumores que son inicialmente etiquetados de buen pronóstico llegan a acabar con la vida de los pacientes.

La revisión de los estudios realizados de cáncer oral, nos ha indicado que las características de los pacientes españoles difiere mucho de las otras series publicadas por la mayoría de autores anglosajones. Estas diferencias las vemos sobretodo con respecto a la incidencia de hábitos tóxicos, y especialmente en los estadios clínicos en el momento del diagnóstico.

El estudio poblacional de los pacientes españoles afectos de cáncer de cavidad oral y orofaringe, ofrece datos demográficos y de factores de riesgo muy homogéneos, siendo individuos que comparten muchas características respecto a los hábitos tóxicos y a las conductas sociales. Se deduce por lo tanto, que otras exposiciones no determinadas o características del huésped desconocidas son necesarias para iniciar o promover la evolución del cáncer. Es importante pues, identificar otros factores más sensibles a la intervención, para poder llevar a cabo elecciones preventivas o terapéuticas más acertadas. Por ello nos planteamos el estudio de nuevas variables como posibles factores pronósticos al alcance del clínico que puedan dar mayor información respecto al pronóstico de la enfermedad.

Este trabajo queda enmarcado en un estudio internacional y multicéntrico, coordinado por el IARC, cuyo diseño consistía en un estudio de casos y controles de factores de riesgo del cáncer oral. Dicho estudio recibió financiamiento del Fondo Europeo para la Investigación y el Desarrollo así como del FISS. Nosotros diseñamos un estudio prospectivo, para los casos incluidos en este estudio, de análisis de factores pronósticos del cáncer de cavidad oral y orofaringe.

Hemos realizado en primer lugar, una revisión del estado del tema en la actualidad, para poder definir exactamente los conocimientos que se tienen de la historia natural del cáncer oral. En segundo lugar se expone el trabajo de investigación desarrollado por la investigadora en el que se estudia una cohorte de pacientes diagnosticados y tratados por primera vez de un cáncer de cavidad oral y/u orofaringe en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. La muestra recoge y estudia a los pacientes de manera prospectiva. Los objetivos de este trabajo se han clasificado desde dos puntos de vista, objetivos descriptivos y objetivos pronósticos.

Dentro de los objetivos descriptivos estudiamos la historia de la enfermedad desde su inicio hasta el diagnóstico; los factores de riesgo conocidos (tabaco y alcohol) y la presencia de nuevos factores de riesgo como el Virus del Papiloma Humano y el hábito dietético.

Dentro de los objetivos pronósticos nos centramos en la valoración de diversos factores pronósticos conocidos o con comportamiento incierto (como el estadio tumoral, persistencia de hábito tabáquico, enólico y el Virus del Papiloma Humano) y la inclusión de la dieta como un nuevo factor pronóstico.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El cáncer es la primera causa de muerte de la población catalana con edades entre 30 y 74 años, y la segunda en personas mayores de 75 años, detrás de las enfermedades cardiovasculares. Las tasas brutas de incidencia en 1992, para el total del cáncer invasivo, excluido el cáncer de piel no melanoma, fueron de 390,2 casos por 100.000 varones y 279,4 casos por 100.000 mujeres. Respecto a las demás causas de muerte, los tumores representan un 27,5% en varones y un 20,2% en mujeres en Tarragona⁽⁸⁾. Las tasas de incidencia y mortalidad proporcionan una información sobre la frecuencia de la enfermedad de carácter instantáneo o transversal. Es decir, permiten conocer cuántos casos nuevos serán diagnosticados (incidencia) o cuántos casos morirán por la enfermedad (mortalidad) en relación al tiempo y al tamaño de la población observada. El riesgo acumulado (RA) de morir por cáncer permite comparar la importancia del cáncer relativa a otras causas de muerte⁽⁸⁾.

En el estudio de Moreno y col.⁽⁸⁾, estiman el RA de adquirir cáncer en función del sexo, la edad y la localización del tumor en el período 1988-1992 en Cataluña. Los resultados obtenidos demuestran que el RA de adquirir cáncer en el global de la población catalana es del 38,9% para los varones y del 28,0% en las mujeres. El RA de morir por cáncer es del 26,3% para los varones y del 17,2% en las mujeres, es decir, un 67,6 y un 61,5% de los casos incidentes, respectivamente. El riesgo de adquirir y morir por cáncer es muy bajo hasta los 40 años, momento en el que inicia un ascenso rápido hasta los 70 años, edad a partir de la cual el riesgo aumenta de una manera mucho más lenta. El riesgo en las mujeres jóvenes es superior al de los varones (debido a que el cáncer de mama tiene una edad media de aparición anterior a la mayoría de los tumores del varón), pero este fenómeno se invierte a partir de los 54 años (debido al cáncer de pulmón). Las curvas del RA de muerte por cáncer siguen, con un retraso de unos 5 años en el varón y casi 10 en la mujer, a las curvas de incidencia⁽⁸⁾.

En los varones, el cáncer de pulmón es el más frecuente. Los siguientes tumores en importancia son los de vejiga urinaria y próstata, si se consideran por separado los de colon y recto. Si estas dos localizaciones se contabilizan conjuntamente ocupan la segunda posición. Los tumores relacionados con el tabaco: pulmón, laringe, cavidad oral, esófago, páncreas, vejiga urinaria y riñón, suman en conjunto un RA del 20,1%, es decir, un 51,1% del total de los tumores varones. En las mujeres el tumor más

frecuente es el de mama, seguido de los tumores de colon y recto (si se consideran juntos), y los de útero⁽⁸⁾.

2.1.1. Incidencia

En la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge de Barcelona, se realiza un registro de tumores en base a los tumores diagnosticados en el hospital. En el registro de tumores del año 1998 encontramos un total de 160 casos nuevos de cáncer oral diagnosticados por tres servicios: Otorrinolaringología, Cirugía Máxilo-Facial y Cirugía Plástica. La muestra de la población del estudio pertenece a esta área geográfica y los pacientes estudiados han sido todos ellos diagnosticados y tratados en dicho centro hospitalario. El cáncer oral representa el 6% del total de todos los cánceres en los hombres y el 2,1% en las mujeres (Tabla 2.1.)⁽⁹⁾.

Tabla 2.1. Incidencia del cáncer de cavidad oral, glándulas salivares y de orofaringe en la CSUB. Registre hospitalari de tumors. ICO. CSUB. 1998⁽⁹⁾.

CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE. DISTRIBUCION POR LOCALIZACION ESPECIFICA Y SEXO						
	HOMBRES	(%)	MUJERES	(%)	TOTAL	(%)
141. LENGUA	39	(1,9)	12	(0,7)	51	(1,4)
142. GLÁNDULAS SALIVARES	5	(0,2)	11	(0,6)	16	(0,4)
143. ENCIA	5	(0,2)	1	(0,1)	6	(0,2)
144. SUELO DE LA BOCA	17	(0,8)	2	(0,1)	19	(0,5)
145. OTRAS PARTES DE LA BOCA	23	(1,1)	8	(0,5)	31	(0,8)
146. OROFARINGE	36	(1,8)	1	(0,1)	37	(1,0)
TOTAL CÁNCER ORAL	125	(6)	35	(2,1)	160	
<hr/>						
TOTAL TUMORES MALIGNOS	2009		1741		3750	

El cáncer oral es, en algunas partes del mundo, un problema de salud más importante, especialmente en países en desarrollo. En todo el mundo, la tasa anual de incidencia sobrepasa los 3.000.000 de nuevos casos al año⁽¹⁰⁾. El carcinoma escamoso oral, el tipo de cáncer oral más frecuente, está dentro de los diez cánceres más frecuentes en todo el mundo^(11,12). En la India es el cáncer más frecuente, en Gran Bretaña es el 5% y en Estados Unidos el 4% de todas las neoplasias malignas diagnosticadas⁽¹²⁾.

La incidencia del cáncer oral en Catalunya se basa en los registros de tumores que se disponen de las provincias de Tarragona y Girona. El conjunto de los cánceres de la cavidad oral (labio, lengua y boca) y de la faringe (oro, naso e hipofaringe) se sitúa en la quinta posición en los hombres y representa el 7,1% del total de cánceres en este sexo (con una tasa de incidencia del 19,1). En cambio es un cáncer muy poco frecuente en las mujeres (cuya tasa de incidencia es de 2,5) como indica el hecho de la elevada razón entre tasas de incidencia (7,6)⁽¹²⁾. La incidencia del cáncer oral

(localizaciones a estudio CIE-9 141 a 146) según el registro de tumores de la CSUB de 1998 ⁽⁹⁾ es de 6,2% de todos los tumores malignos diagnosticados en los hombres y de 2% en las mujeres, siendo el total del 4,2% de todos los tumores malignos diagnosticados durante ese año en ambos sexos⁽⁹⁾.

Izarzuaga y col.⁽¹³⁾, publicaron un artículo donde analizaron la incidencia del cáncer oral y faríngeo en el País Vasco durante el período de 1986-1994. La tasa de incidencia cruda fue en los hombres de 24,1/100.000 habitantes, y del 3,1/100.000 en las mujeres. Esta incidencia no se veía incrementada durante los años de estudio. Las localizaciones más frecuentes fueron la lengua, seguida por labio y la orofaringe. Estos datos están algo por encima de la incidencia media en el resto del territorio español⁽¹³⁾. La probabilidad de desarrollar estos cánceres antes de los 75 años es uno de cada 46 hombres y de una de cada 333 mujeres. Por otro lado, la tendencia de este cáncer es de un incremento importante y significativo en los hombres (5,5% anual) y en las mujeres (7,1%). Es decir aunque su frecuencia entre las mujeres es baja se puede prever un incremento en los próximos años⁽¹²⁾. En general, las áreas de mayor incidencia del cáncer oral en los hombres se encuentran situados en el Bas-Rhin y en Calvados (Francia), en Australia y en la población negra de las Bermudas, mientras que las zonas de baja incidencia se concentran en Israel, Japón e Inglaterra. Los registros españoles se encuentran en la parte alta de las tasas de incidencia en los hombres.

En las mujeres, la situación es bastante diferente, porque la variabilidad en las tasas es menor y las zonas de máxima incidencia se concentran en Asia (excluyendo Japón). El sur de Europa, Africa y las mujeres japonesas residentes en EE.UU. presentan las tasas más bajas. La distribución de la incidencia según el grupo de edad es diferente según el sexo. Así, mientras los hombres presentan un incremento de la incidencia continuado a partir de los 30 años, en las mujeres la incidencia se estabiliza a partir de los 50 años⁽¹²⁾.

El incremento de la incidencia observado en este cáncer debe relacionarse con los factores de riesgo identificados, que son el consumo de tabaco fumado y masticado y de alcohol, los cuales tienen una interacción sinérgica positiva. De hecho se ha estimado que la proporción del riesgo atribuible de estos dos factores combinados en este cáncer es del 83%. La combinación de factores de riesgo contribuye a explicar la distribución geográfica en el mundo. Así, mientras la incidencia elevada en el sudeste de Asia por el consumo de tabaco masticado en combinación con las nueces de betel y cal, en los países del centro de Europa se puede explicar por el tabaco, el alcohol y su interacción. La incidencia de este cáncer va aumentando de manera importante en

nuestro país, y más marcadamente en las mujeres (lo que hace prever un aumento de su importancia en los próximos años). Esta tendencia es parecida a la observada en otros países europeos o norteamericanos, en los cuales, la incidencia crece con más intensidad en los grupos de edad y cohortes más jóvenes. La ratio a favor de los hombres en el cáncer oral se va igualando en muchos países e incluso en Escocia es más frecuentes entre las mujeres que entre los varones⁽¹²⁾. En los EE.UU y algunas provincias canadienses se ha observado un descenso en los últimos años en los hombres y una cierta estabilidad en las mujeres, que puede responder a cambios en la exposición a los factores de riesgo mencionados⁽¹²⁾.

Tabla 2.2. Tasa de incidencia cruda estimada del cáncer por localización, sexo y área.1990 (por 1000.000) ⁽¹⁴⁾.

	Boca (140-5)		Faringe (146, 8-9)		Estómago (151)		Pulmón (162)		Mama (174)	Todas localizaciones	
	H	M	H	M	H	M	H	M	M	H	M
Africa del sur	9.7	2.2	0.8	0.3	6.9	3.0	18.1	5.6	22.8	155.2	137.2
América Del Norte	9.4	5.6	3.8	1.4	10.6	6.7	87.1	49.7	117.7	467.5	402.1
Sudeste asiático	2.3	1.8	1.5	0.5	5.4	3.5	17.4	6.3	17.2	82.4	86.6
Europa del Este	10.3	2.6	4.3	0.5	40.1	27.0	84.7	16.3	47.3	295.9	248.3
Norte de Europa	7.1	3.6	2.6	1.0	26.1	16.4	91.0	37.9	102.4	405.2	392.6
Sur de Europa	13.5	2.6	6.9	0.6	29.2	17.8	81.3	12.0	69.6	349.1	269.8
Europa Occidental	14.9	3.6	12.8	1.4	23.6	16.7	76.4	14.6	104.6	409.7	358.0
Países desarrollados	10.4	3.6	5.4	0.9	34.6	21.1	80.3	25.7	80.0	380.7	319.1
Países en desarrollo	4.0	2.4	2.2	0.6	15.2	8.0	15.5	5.6	15.9	103.7	93.9
TODAS LAS AREAS	5.3	2.7	2.9	0.7	19.2	11.0	29.0	10.1	30.3	161.3	144.5

En Europa se consideran países con elevada incidencia de cáncer oral por orden decreciente: Francia, Holanda, Italia, Yugoslavia, Hungría, Rumania. En América encontramos elevada incidencia de cáncer oral principalmente en Brasil (sobre todo Sao Paulo), seguido por Puerto Rico, Canadá y EE.UU. (especialmente Utah). Finalmente en Asia, donde el cáncer oral puede llegar a ser en algunas regiones el

cáncer maligno más frecuente de la población, destacamos la India (principalmente las regiones de Pune y Bombay)⁽¹⁵⁾.

En el trabajo de Parkin de 1999⁽¹⁴⁾ se refleja la incidencia mundial de los 25 cánceres más frecuentes en 1990. Presentan los resultados de 23 áreas del mundo basadas en las publicaciones regulares que realizan las Naciones Unidas sobre población. En las siguientes tablas podemos comparar la situación del cáncer de boca y faringe respecto a los otros tumores en las áreas del mundo estudiadas⁽¹⁴⁾. De los tumores de cabeza y cuello, el cáncer oral (en el que se incluye labio, glándulas salivares, boca, mejilla y lengua) es el más frecuente, con 212.000 nuevos casos en todo el mundo (2,6% del total), seguido por otros cánceres faríngeos con 94.000 casos (1,2%) y los cánceres de nasofaringe con 57.000 casos (0,7%). Todos ellos son mucho más frecuentes en hombres que en mujeres: la razón por sexo (H:M) es 2.0 para el cáncer de boca, 4,4 para el cáncer de faringe y 2,2 para el cáncer de nasofaringe⁽¹⁴⁾.

Estas son algunas similitudes entre los patrones geográficos para cánceres de boca y otras localizaciones de la faringe. En los hombres, ambos son frecuentes en el este y sur de Europa y en el sur de Asia, mientras que el cáncer de boca (pero no el de faringe) tiene elevadas tasas en Melanesia, Africa del sur, Australia y Nueva Zelanda. En mujeres, ambos tipos de cáncer tienen relativamente altas tasas de incidencia en Asia central y del sur y (sólo los de boca) en Melanesia, Australia y Nueva Zelanda. Estos comportamientos reflejan la prevalencia de factores de riesgo específicos: tabaco y alcohol en el este y sur de Europa y el sur de Africa, y el mascar betel en el sur y centro de Asia y en Melanesia. La elevada tasa de cáncer oral de Australia se debe al cáncer de labio (relacionado con la irradiación solar)⁽¹⁴⁾. Veamos en las tablas 2.2., 2.3. y 2.4. la incidencia en diferentes áreas del mundo para el cáncer de cavidad oral y faringe para relacionarlo con los cánceres más frecuentes.

Tabla 2.3. Número estimado de nuevos casos (por miles) por localización, sexo y área, 1990⁽¹⁴⁾.

	Boca (140-5)		Faringe (146, 8-9)		Estómago (151)		Pulmón (162)		Mama (174)	Todas localizaciones	
	H	M	H	M	H	M	H	M	M	H	M
Africa del sur	2.0	0.5	0.2	0.1	1.4	0.6	3.8	1.2	4.9	32.5	29.2
América del Norte	12.7	8.0	5.1	1.9	14.4	9.5	118.2	70.7	167.3	634.3	571.5
Sudeste asiático	5.2	4.0	3.3	1.2	11.9	7.8	38.3	14.4	38.3	181.4	92.4
Europa del Este	15.1	4.3	6.4	0.9	58.9	44.1	124.5	26.6	77.2	435.1	05.6
Norte de Europa	3.2	1.7	1.2	0.5	11.8	7.8	41.0	17.9	48.4	182.5	85.6
Sur de Europa	9.4	1.4	4.8	0.5	20.5	13.0	56.9	8.8	50.9	244.4	97.2
Europa Occidental	12.7	3.3	11.0	1.2	20.1	15.2	65.3	13.2	94.7	350.0	24.1
Países desarrollados	57.5	21.2	30.0	5.3	191.7	124.2	444.7	151.8	471.5	2108.7	1881.0
Países en desarrollo	83.7	49.2	46.7	12.1	319.3	163.0	327.1	113.3	324.1	2184.8	1908.8
TODAS LAS AREAS	141.2	70.3	76.8	17.4	511.0	287.2	771.8	265.1	795.6	4293.5	3789.8

Tabla 2.4. Tasas estandarizadas por edad de la incidencia del cáncer por localización, sexo y área, 1990⁽¹⁴⁾.

	Boca (140-5)		Faringe (146, 8-9)		Estómago (151)		Pulmón (162)		Mama (174)	Todas localizaciones	
	H	M	H	M	H	M	H	M	M	H	M
Africa del sur	16.0	3.2	1.4	0.5	11.5	4.3	29.1	7.7	31.5	274.4	187.8
América del Norte	7.8	3.8	3.2	1.0	8.4	4.0	69.6	32.9	86.3	369.9	277.5
Sudeste asiático	3.8	2.6	2.5	0.8	9.0	5.1	29.7	9.3	22.5	130.4	115.7
Europa del Este	9.3	1.7	3.9	0.4	36.3	16.9	75.9	10.3	36.0	269.4	172.8
Norte de Europa	5.0	2.0	1.9	0.6	16.9	8.1	59.1	20.2	68.3	270.0	234.5
Sur de Europa	10.2	1.6	5.3	0.4	20.8	10.0	58.8	7.3	49.5	256.0	177.6
Europa Occidental	11.3	2.1	9.8	0.9	16.4	8.2	54.1	8.2	67.3	294.8	210.4
Países desarrollados	8.4	2.3	4.5	0.6	27.1	12.6	62.6	15.5	56.4	299.6	208.9
Países en desarrollo	5.8	3.3	3.3	0.8	23.1	11.0	24.1	7.8	20.4	152.4	122.5
TODAS LAS AREAS	6.6	2.9	3.6	0.7	24.5	11.6	37.5	10.8	33.0	203.5	154.6

Una mejor perspectiva global de la magnitud del riesgo puede obtenerse del ranking de cáncer por localización anatómica que queda reflejado en la tabla 2.5. El cáncer oral junto con el faríngeo en los hombres de Norte América representa el sexto tumor más frecuente, en el Sudeste Asiático es el primero; en la población de nuestro estudio entre los hombres representa el tercer tumor maligno más frecuente. Acerca de las mujeres, el cáncer oral y el faríngeo (contabilizados conjuntamente) representa en Norte América el noveno cáncer en frecuencia, mientras que es el tercero en el Sudeste Asiático, en la zona de población de Barcelona del estudio representa el decimocuarto tumor en frecuencia⁽¹⁵⁾.

Tabla 2.5. Tabla de los tumores malignos más frecuentes^(9,15).

	NORTE AMERICA		SUDESTE ASIATICO		BELLVITGE, BARCELONA		
	LOCALIZACIÓN	N	LOCALIZACIÓN	N	LOCALIZACIÓN	N	
HOMBRES	1º	pulmón	78.000	boca/faringe	79.000	pulmón	392
	2º	próstata	63.000	pulmón	26.000	vejiga	172
	3º	colon/recto	55.000	esófago	26.000	boca/faringe	164
	4º	vejiga	25.000	estomago	20.000	próstata	143
	(6º)	boca/faringe	(18.000)				
MUJERES	1º	mama	105.000	cérvix	98.000	mama	402
	2º	colon/recto	56.000	mama	61.000	linfoma	119
	3º	pulmón	25.000	boca/faringe	39.000	colon/recto	119
	4º	Sist. linfático	17.000	esófago	18.000	piel	81
	(9º)	boca/faringe	(8.000)			(9º) boca/faringe	(27)

En conclusión, los datos de los registros catalanes sitúan la incidencia del cáncer en nuestro país en una posición favorable en comparación con los países europeos. Sin embargo, las tendencias observadas en algunos cánceres relacionados con factores de riesgo de amplia difusión social como el tabaco y el alcohol, y globalmente el aumento observado en el cáncer entre los 35 y 64 años en ambos sexos, obliga a plantear estrategias preventivas y asistenciales que puedan contribuir a luchar de forma efectiva contra el cáncer. Las exposiciones a factores de riesgo están aumentando a medida que nos incorporamos a los estilos de vida occidentales, y el impacto social del cáncer que se observa en otros países será el nuestro en un futuro no muy lejano; por lo tanto, hay que evitar cualquier conclusión optimista que se pueda deducir de la posición intermedia en el contexto internacional de Tarragona o Girona. En países como EE.UU. o los países nórdicos ya están observando un descenso de la incidencia del cáncer de pulmón en hombres jóvenes, probablemente como consecuencia de la reducción en la prevalencia del tabaquismo en aquellas sociedades⁽¹²⁾.

2.1.2. Mortalidad

La mortalidad por cáncer es un indicador básico para evaluar el impacto y la tendencia de este conjunto de enfermedades en la población. La mortalidad ha sido considerada la medida directa más importante del impacto del cáncer en la comunidad. Las principales causas de muerte en España son por orden de importancia las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades del aparato respiratorio, del aparato digestivo y las causas externas. Cuando ajustamos las tasas por edad, en el hombre el cáncer pasa a ser la primera causa de muerte al final del período de 1992; en las mujeres se mantiene el mismo orden⁽¹²⁾.

Las tasas de mortalidad reflejadas incluyen la cavidad oral, nasofaringe, hipofaringe y orofaringe. En los hombres, representaron un 2,4% del total de muertes por cáncer en los años 1975-1976 y aumentaron hasta el 3,4% en los años 1991-1992. En este sexo, la tendencia de la mortalidad por estos cánceres indicaba un incremento del 5,0% más acentuado en el grupo de 35-64 años (tabla 2.6.). La tendencia de estos cánceres presenta un salto entre los años 1981-1983, coincidiendo con el inicio de la codificación en Catalunya, hecho que sugiere que parte del incremento observado pueda deberse a cambios en los criterios de codificación. Como vemos en la tabla 2.6., el cáncer de laringe sufre un ligero descenso más notable en el grupo de edad de mayores de 64 años; el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte en este período con un aumento de la tendencia de mortalidad.

Tabla 2.6. Mortalidad por cáncer en Catalunya 1975-1992. Porcentaje de cambio anual. Hombres⁽¹²⁾.

LOCALIZACION	TOTAL		35-64 AÑOS		>64 AÑOS	
	% ¹	(IC 95%)	% ¹	(IC 95%)	% ¹	(IC 95%)
Cavidad oral/faringe	5,0	(4,3: 5,7)	7,0	(6,1: 8,0)	2,1	(1,1: 3,2)
Estómago	-3,0	(-3,3: -2,6)	-3,8	(-4,4: -3,2)	-2,6	(-3,0: -2,1)
Colon	3,6	(3,1: 4,1)	4,0	(3,1: 4,9)	3,4	(2,8: 4,0)
Laringe	-1,4	(-2,0: -0,9)	-1,3	(-2,0: -0,5)	-1,6	(-2,4: -0,8)
Pulmón	2,8	(2,5: 3,0)	2,8	(2,4: 3,1)	2,7	(2,4: 3,0)
Vegiga urinaria	1,9	(1,4: 2,4)	1,6	(0,5: 2,6)	2,0	(1,5: 2,6)

%¹ Porcentaje de cambio.

Como es habitual en los cánceres asociados al tabaco son siete veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres. Aún así, también se observa un incremento significativo de la mortalidad por cáncer de cavidad oral y faringe en las mujeres, con un porcentaje de cambio anual de 3,3% (tabla 2.7.), más acentuado en el grupo de 35-64 años. El cáncer de mama muestra un incremento importante en la mortalidad sobretodo en el grupo de edad de mayores de 64 años. Este hecho podría ser indicativo de que parte del aumento se deba a las mejoras del diagnóstico o a los cambios producidos en la atención sanitaria⁽¹²⁾.

Tabla 2.7. Mortalidad por cáncer en Catalunya 1975-1992. Porcentaje de cambio anual. Mujeres⁽¹²⁾.

	TOTAL		35-64 AÑOS		>64 AÑOS	
	% ¹	(IC 95%)	% ¹	(IC 95%)	% ¹	(IC 95%)
Cavidad oral/faringe	3,3	(1,8: 4,9)	5,7	(3,1: 8,4)	2,0	(0,2: 4,0)
Estómago	-3,9	(-4,3: -3,4)	-3,5	(-4,4: -2,6)	-3,9	(-4,3: -3,4)
Colon	1,6	(1,1: 2,1)	3,2	(2,2: 4,2)	1,1	(0,6: 1,6)
Laringe	-6,4	(-9,1: -3,6)	-5,9	(-10,9: -0,7)	-6,6	(-9,8: -3,3)
Pulmón	-1,2	(-1,8: -0,5)	-1,7	(-2,7: -0,6)	-0,9	(-1,7: -0,1)
Mama	2,2	(1,9: 2,6)	1,7	(1,3: 2,2)	2,8	(2,3: 3,3)

%¹ Porcentaje de cambio.

En la tabla 2.8. se muestra la tasa de incidencia y mortalidad por cáncer en Cataluña en el período de 1988-1992, incluyéndose el cáncer de boca y faringe en ambos sexos, y el de pulmón en los hombres y la mama en las mujeres⁽⁸⁾.

Tabla 2.8. Incidencia y mortalidad por cáncer en Cataluña, 1988-1992⁽⁸⁾.

SEXO	N ¹	INCIDENCIA		N ¹	MORTALIDAD	
		Tasa bruta ²	RA ³		Tasa bruta ²	RA ³
VARONES						
Boca y faringe	941	31.7	2.71	269	9.0	0.75
Pulmón	2388	80.6	6.76	2192	74.0	6.05
MUJERES						
Boca y faringe	119	3.8	0.25	54	1.7	0.10
Mama	2521	81.4	5.92	1010	32.6	2.11

N¹: número total de casos anual. Tasa bruta²: por 100.000 habitantes. RA³:Riesgo atribuido de 0 a 74 años

La mortalidad en el cáncer de cavidad oral y orofaringe presenta una gran variabilidad en el mundo. Se observa una tendencia decreciente de la mortalidad en EE.UU. o Suiza, mientras que aumenta en países como Italia o Francia y, en general, en los países europeos excepto los escandinavos. En España se observa un incremento importante y significativo de la mortalidad durante el período 1955-1989. Cabe destacar que, en el contexto europeo, el país con mortalidad más elevada es Francia, que presenta tasas entre 2 y 3 veces superiores a la del resto de los países de Europa.

Alarmantes son los datos publicados en un estudio reciente de Nieto y col.⁽¹⁵⁾, donde analizan el aumento de la mortalidad por cáncer oral en la población española entre los años 1975-1994. La tasa de incremento de la mortalidad anual en cáncer oral era del 25% en hombres y del 9% en mujeres⁽¹⁵⁾.

2.1.3. Supervivencia

Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento. La supervivencia es uno de los métodos más importantes para conocer el impacto del cáncer en una comunidad, pero está influida por diversos factores que a menudo actúan en direcciones contrapuestas (tabla 2.9.)⁽¹²⁾.

Tabla 2.9. Factores que pueden influir en la supervivencia del cáncer⁽¹²⁾.

	Factores que pueden influir en la supervivencia del cáncer
Naturaleza de la enfermedad y extensión en el diagnóstico	Duración de la fase preclínica detectable Criterios diagnósticos y equipamiento Tipo histológico Sublocalización
Factores del enfermo	Edad, cohorte de nacimiento Estado nutricional
Prevalencia de enfermedades concomitantes	Factores pronósticos independientes Limitación de posibilidades terapéuticas
Diagnóstico y tratamiento	Diagnóstico y tratamiento especializado Equipamientos Programas de cribado
Métodos de registro del cáncer	Exhaustividad Definición de la fecha del diagnóstico Método de seguimiento
Selección de enfermos y población de referencia del registro	Cobertura del área del registro del cáncer Distribución según la clase social y la ocupación Accesibilidad a los servicios sanitarios
Factores indirectos	Producto nacional bruto y proporción de gasto dedicado a la salud Distribución de la salud y la educación

La supervivencia en el cáncer de cavidad oral y faringe es del 32% para los hombres. Para las mujeres no se analiza porque sólo se han detectado 70 casos en el período estudiado a causa de su baja incidencia en este sexo. Estas cifras son similares a las europeas (31% en global). Los mejores resultados se observan en Holanda, Finlandia y el Reino Unido (40%, 39% y 37% respectivamente). Los peores se encuentran en Polonia, Estonia e Italia (21%, 25% y 27% respectivamente). Los factores pronósticos descritos son el estado general del enfermo en el momento del diagnóstico, la extensión tumoral y la sublocalización concreta del cáncer. Respecto a esta última los

tumores de orofaringe e hipofaringe son los de peor pronóstico, mientras que tienen mejor pronóstico los de la cavidad oral y lengua. Se ha descrito que el pronóstico de estos cánceres empeora en edades avanzadas, aunque en Tarragona no se observa este efecto, excepto una mortalidad más elevada durante el primer año para los mayores de 65 años que tiende a igualarse en los siguientes años. Los datos europeos indican que estos cánceres, además de ser poco frecuentes en las mujeres, también tienen mejor pronóstico en este sexo (48%)⁽¹²⁾.

Los datos analizados de la supervivencia en Tarragona son, en general, comparables a la media europea en el estudio EUROCORE. La supervivencia europea publicada en este estudio es bastante variable entre los diferentes países europeos, y de hecho concuerda con las publicaciones previas que distintos registros habían hecho por separado⁽¹⁶⁾. El análisis de la supervivencia del cáncer pueden clasificarse en tres grupos. El primero incluye las localizaciones de peor pronóstico, tiene una supervivencia relativa inferior al 20% a los 5 años y agrupa el cáncer de páncreas, el de hígado, el de esófago, el de pulmón y el de encéfalo. El segundo grupo de pronóstico intermedio, tiene una supervivencia relativa entre 20 y 50% a los 5 años. Incluimos aquí nuestra localización de estudio, el cáncer de boca y faringe, junto con el de estómago, colorectal, las leucemias, los mielomas, el de próstata y el de ovario. El tercer grupo, con una supervivencia superior al 50%, incluye el cáncer de mama, el de cuello de útero, el de vejiga urinaria, el melanoma, el de tiroides, el de laringe y los linfomas⁽¹²⁾.

Pericot y col.⁽¹⁷⁾, reportan la supervivencia de una cohorte de pacientes muy homogénea a nuestra serie por ser un grupo de trabajo de nuestro mismo hospital. Reportan una supervivencia a los 5 años del 79,5% para pacientes con cáncer oral y del 39,6% en el grupo de pacientes con cáncer de orofaringe. La tasa de recurrencias era del 25,9% para el cáncer oral y del 40% para el de orofaringe.

En el trabajo de Woolgar (tabla 2.10.)⁽¹⁸⁾ vemos la supervivencia de 123 casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe⁽¹⁸⁾. En este trabajo los autores encuentran que la mayoría de recidivas locales y regionales ocurren durante el primer año del diagnóstico de cáncer. La probabilidad de supervivencia a los cinco años se reduce desde el 86% en aquellos pacientes sin MTT cervicales hasta el 44% en pacientes con MTT cervicales.

Tabla 2.10. Estudios de supervivencia en cáncer oral^(18,17,19).

AUTOR	EDAD	SEXO		SUPERVIVENCIA EN AÑOS (%)				
		hombres	mujeres		1 a.	2a.	3a.	5a.
Woolgar '95	58a. (11-88)	80 (65%)	43 (35%)	Supervivencia global	84	69	-	65
				- MTT cerv.	95	86	-	86
Pericot '00	-	73 (82%)	15 (18%)	+ MTT cerv	71	52	-	44
				Estadio clínico: I	100	-	100	81,8
				II	86,7	-	79,4	69,5
				III	94,4	-	78,3	78,3
				IV	80,1	-	56,7	47,9
Muñoz '01	61 a. (39-86)	80 (85%)	14 (15%)	Estadio clínico: I	-	-	-	70
				II	-	-	-	85
				III	-	-	-	58
				IV	-	-	-	17

Mostramos en la siguiente tabla (tabla 2.11.) los datos de supervivencia extraídos de 11375 tumores con cáncer oral registrados en nueve centros. National Cancer Institute.

Tabla 2.11. Cáncer oral: ratio de supervivencia relativa en 11375 casos (1974-1984)⁽²⁰⁾.

Localización	Estadío	Nº Casos	Supervivencia (%)		
			1 año	2 años	3 años
Base lengua	Localizado	81	92	64	50
	Diseminado	1449	63	30	22
Lengua móvil	Localizado	787	93	76	77
	Diseminado	866	66	35	30
Orofaringe	Localizado	736	87	68	53
	Diseminado	2841	68	38	30
Suelo boca	Localizado	324	92	77	68
	Diseminado	1669	75	49	41
Encía	Localizado	70	94	72	55
	Diseminado	822	79	51	44
Mucosa oral	Localizado	58	98	84	78
	Diseminado	256	76	49	40

Puesto que la mayoría de casos diagnosticados presentan estadio avanzado, la supervivencia global a los cinco años es pobre en casi el 50% de los casos. Todavía peor es la supervivencia en la raza Afro-Americana, hecho que hace pensar en la importancia del diagnóstico precoz para equilibrar este desequilibrado resultado⁽²⁰⁾.

2.2. FACTORES DE RIESGO

Diversos grupos de expertos han coincidido en que algunos factores de carácter ambiental, y por lo tanto teóricamente controlables, son responsables de la mayoría de los cánceres más comunes. Para algún tipo de cáncer, la expresión clínica de la enfermedad está relacionada con una mayor susceptibilidad a los carcinógenos, adquirida por el individuo, o bien heredada de sus familias⁽¹²⁾. En la tabla 2.12. podemos ver la proporción de muertes atribuibles a diversos factores de riesgo.

Tabla 2.12. Proporción de muertes atribuibles a diversos factores⁽¹²⁾.

FACTOR	MEJOR ESTIMACIÓN	LÍMITES DE ESTIMACIONES ACEPTABLES
Tabaco	30	25-40
Alcohol	3	2-4
Dieta	35	10-70
Aditivos alimentarios	<1	-5 ¹ -2
Hábitos sexuales y reproductivos	7	1-13
Ocupación	4	2-8
Contaminación	2	<1-5
Productos industriales	<1	<1-2
Medicamentos y técnicas sanitarias	1	0,5-3
Factores geofísicos ²	3	2-4
Infecciones	10?	1-¿
Desconocidos	¿	¿

¹:Por el efecto protector que pueden tener los antioxidantes y otros conservantes. ²: Los factores geofísicos explican una mayor proporción de cánceres incidentes de baja letalidad debido a la importancia de los rayos ultravioleta en la etiología del cáncer basocelular o escamoso de piel).

Para la población de Catalunya, la fracción atribuible a la dieta es probablemente inferior, traduciendo el impacto del consumo elevado de fruta y verdura fresca que tiene un efecto protector en diferentes tipos de cáncer de las vías respiratorias altas, en contraposición a un consumo inferior de carnes y grasas animales. El impacto del tabaco es ligeramente superior, el 38% en hombres, y debe tenerse en cuenta el posible impacto diferencial del consumo de tabaco negro en los países mediterráneos⁽¹²⁾.

Un factor de riesgo puede definirse como aquel que está significativamente asociado con el desarrollo de la enfermedad; éstos están idealmente identificados mediante estudios epidemiológicos. Puede ocurrir que algunos factores de riesgo ejerzan un efecto sinérgico o multiplicativo⁽¹⁵⁾.

Varios factores de riesgo han sido descritos para el cáncer oral, tales como el alcohol, sífilis, limpieza y estado orodental, déficits alimentarios, tabaco, candidiasis crónica, virus, factores genéticos, factores socioculturales y prácticas culturales⁽¹⁵⁾.

La hipótesis actual en la carcinogénesis del cáncer de boca es que existe una acumulación de mutaciones genéticas en las células epiteliales de la boca y mutágenos en el tabaco (posiblemente facilitados por el alcohol) identificados como agentes etiológicos. Se estima que el 75% de todos los cánceres de boca en los países occidentales pueden ser atribuidos al tabaco y al alcohol⁽²¹⁾.

Seguidamente analizamos los factores de riesgo más frecuentes en nuestra población de estudio.

2.2.1. Tabaco

Más de un centenar de estudios de correlación de casos y controles y prospectivos han demostrado el papel causal del consumo de tabaco en cuanto al cáncer de pulmón y a la mayoría de los cánceres de la cavidad oral y faringe, laringe y esófago. El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón es 10 veces más alto en los fumadores respecto a los no fumadores con una fuerte relación dosis-respuesta: en fumadores de un paquete o más de cigarrillos al día el riesgo es de 10 a 20 veces mayor que en los no fumadores. El riesgo de sufrir un cáncer en las otras localizaciones asociadas oscila entre 3 y 10 veces superior al riesgo de un no fumador. Los fumadores de pipa y puros presentan un riesgo del cáncer de pulmón intermedio entre el de los fumadores y el de los no fumadores, pero presentan un alto riesgo en los cánceres de cavidad oral y faringe, laringe y esófago⁽¹²⁾.

El tabaco es responsable del 30% de la mortalidad producida por cáncer de acuerdo con la estimación clásica de Doll y Peto (tabla 2.12.)⁽¹²⁾.

La prevalencia del tabaquismo observada en Catalunya indica que el consumo de cigarrillos era un hábito predominantemente masculino hasta los últimos años, durante los cuales se ha observado un incremento notable del consumo de tabaco entre las mujeres jóvenes equiparándose a los hombres de su grupo de edad. La prevalencia del consumo de tabaco en 1994 en Catalunya era del 46,3% en los hombres de entre 15 y 64 años y de un 25,6% en las mujeres de la misma edad (según los datos de la Encuesta de Salud de Catalunya)⁽¹²⁾. La prevalencia del tabaquismo entre la población con cáncer de cavidad oral se estima alrededor del 75%⁽²²⁾.

La relación entre exposición al tabaco y desarrollo de la enfermedad ha sido claramente demostrada. Una relación dosis-respuesta ha sido identificada con un mayor riesgo directamente proporcional a la intensidad y duración de la exposición^(12,15,23,24).

En un trabajo del departamento de sanidad de los Estados Unidos publicado en 1979, la tasa global de mortalidad para los varones fumadores de cigarrillos,

independientemente de la cantidad, resultó 1,7 veces mayor (exceso de mortalidad del 70%) que la de los no fumadores⁽²³⁾.

El consumo de cigarrillos ha sido considerado en los Estados Unidos como la principal causa aislada de mortalidad por cáncer⁽²³⁾.

- Mecanismo de acción carcinogénico del tabaco: los residuos del humo del tabaco, además de hidrocarburos aromáticos policíclicos, contienen también nitrosaminas y otras sustancias químicas que pueden actuar como co-carcinógenos, como los promotores fenólicos. El aumento de la frecuencia de cáncer con la edad podría deberse a la acumulación, a lo largo de los años, de exposiciones a una diversidad de influencias carcinogénicas, aunque también puede haber otras explicaciones⁽²³⁾.

Hay evidencias que denotan el riesgo de 2 a 3 veces superior en fumadores de tabaco negro comparados con fumadores de tabaco rubio. El tabaco negro se fuma de forma usual en los países mediterráneos y en Latinoamérica, y el aumento de riesgo incluye, al menos, el cáncer de pulmón, de laringe, de esófago, vejiga urinaria, y cavidad oral y faringe. En un estudio multicéntrico de epidemiología de Navarra y Zaragoza, demostraron que a igualdad de tabaco consumido, sea rubio o negro, los fumadores de tabaco negro tenían un riesgo diez veces superior de sufrir cáncer de laringe o de faringe⁽¹²⁾.

Dejar de fumar reduce el riesgo independientemente de la edad en que se abandona la exposición. Se considera que se reduce progresivamente el riesgo en los primeros 5 años, llegándose a igualar al riesgo de la población no fumadora alcanzados los 15 años. El uso de filtros en los cigarrillos y las reducciones en los niveles de alquitrán tienden a disminuir el riesgo de cáncer de pulmón experimentado por los fumadores⁽¹²⁾.

En España la prevalencia de fumadores es la segunda más alta de la Unión Europea por detrás de Grecia, y se sitúa nueve puntos por encima de la media europea (tabla 2.13.). La prevalencia en las mujeres está ligeramente por debajo de la media. De todos modos, investigaciones más recientes indican que, a igualdad de tabaco consumido, las mujeres presentan un riesgo casi del 50% superior al que presentan los hombres⁽¹²⁾.

Tabla 2.13. Porcentaje de fumadores adultos en los países de la unión europea⁽¹²⁾.

	HOMBRES %	MUJERES%
Dinamarca	46	45
Grecia	61	26
Holanda	47	37
España	53	28
Catalunya	50	26
Francia	44	29
Bélgica	44	28
Reino Unido	40	32
Irlanda	38	31
Alemania	43	27
Luxemburgo	38	30
Italia	39	26
Portugal	46	12
UE	44	28

En el estudio de Moreno-Lopez y col.⁽²⁵⁾, analizaron el impacto del tabaco y del alcohol como factores de riesgo en un estudio de casos y controles en la comunidad autónoma de Madrid. Establecieron que la Odds Ratio para desarrollar cáncer oral en consumidores de entre 6-20 cigarrillos/día era de 3.1, y de 7.96 para los fumadores de más de 20 cigarrillos/día⁽²⁵⁾.

El fumar cigarrillos no debe considerarse el único agente etiológico para el cáncer de cavidad oral. Este hecho es evidente cuando observamos que cerca de 50 millones de habitantes de Estados Unidos consumen cigarrillos (el número global de personas con hábito tabáquico aumenta cuando se incluyen varias formas de consumo de tabaco), de éstos sólo 30.000 desarrollaran cáncer de cavidad oral. Por lo tanto otros factores deben ser considerados como etiológicos. Por ejemplo la susceptibilidad genética, que puede ser el más significativo⁽¹⁵⁾.

En los países occidentales, fumar cigarrillos, puros o pipa es el hábito más extendido, pero en el Sudeste Asiático, especialmente en la India, fumar *bidi* (un tipo de tabaco barato) es ampliamente extendido. En algunas regiones, fabrican sus cigarros y los fuman a menudo colocando el extremo encendido del cigarro en el interior de la boca. Esta modalidad de fumar cigarrillos la encontramos en las Islas del Caribe, Colombia, Panamá, Venezuela, Cerdeña, Filipinas y la India. La relación existente entre fumar invertido y el cáncer de paladar está bien establecido en la India⁽¹⁵⁾.

Respecto a los diferentes hábitos de fumar tabaco, la OMS establece que fumar cigarros o puros incrementa el riesgo de sufrir cáncer oral en 6 veces, mientras que el fumar *bidi* lo hace en 36 veces. Está establecido que aproximadamente el 8% de todos los casos de cáncer oral pueden ser atribuidos únicamente al tabaco⁽¹⁵⁾.

Existe una clara evidencia que el mascar tabaco es el factor de riesgo más importante asociado al cáncer oral en todo el mundo. El tabaco puede ser mascado sin otras sustancias o bien añadiendo lima u otros ingredientes. Existe información disponible

acerca de la relación entre dosis-respuesta, ambos en términos de frecuencia, de mascar tabaco y el período de exposición a la mezcla tabaco-lima. Wahi y col. encontraron en 1968 que la mayor prevalencia de cáncer oral (2,9%) era en aquellos indios que consumían tabaco-lima 16 o más veces al día, y en el 5,4% de aquellos en los que la exposición a dicho hábito era de 500 minutos o más por día. El hecho de que el cáncer se localice en la región de la boca donde se mantiene el tabaco con la mezcla, apoya el papel etiológico del hábito⁽¹⁵⁾.

2.2.2. Alcohol

Se estima que del 8% al 12% de la población adulta de naciones industrializadas son grandes bebedores. De mayor gravedad aún es el creciente problema del abuso del alcohol entre los adolescentes. Es inútil entrar en la controversia sobre la definición de “gran bebedor” o “abuso de alcohol”. Puede considerarse excesiva la bebida cuando afecta adversamente la salud, el desarrollo del trabajo o las relaciones psicológicas o sociales⁽²³⁾.

El consumo de alcohol no siempre es un problema sanitario, pues existe un consumo lúdico, socialmente aceptado, que no tiene consecuencias negativas para la salud. Sin embargo, ha sido difícil determinar la cantidad de alcohol que supone un cierto grado de riesgo. El consenso establecido propone situar el límite recomendable en 21 medidas de bebida con alcohol semanales en los hombres y 14 en las mujeres. Una medida de alcohol puede ser equiparada aproximadamente a 1 cerveza pequeña (250 cc), 1 vaso de vino (100 cc) o una copa de bebida con mayor contenido alcohólico (40 cc). El riesgo de cáncer se incrementa según la ingesta de etanol; por tanto es importante mantener el consumo dentro de los límites recomendados⁽¹²⁾.

La Odds Ratio de desarrollar cáncer oral en pacientes bebedores según el estudio de Moreno-Lopez y col.⁽¹⁵⁾, fue de 5.3 en los consumidores de más de 50 gramos de alcohol al día⁽¹⁵⁾. El consumo de bebidas alcohólicas está causalmente relacionado con los cánceres de cavidad oral y faringe, laringe, esófago e hígado^(12,23). No hay evidencias de que el efecto dependa del tipo de bebida. La mayoría de pacientes bebedores importantes de alcohol son habitualmente fumadores, por lo que es difícil establecer el papel del alcohol como factor de riesgo independiente⁽¹⁵⁾. El alcohol también ha sido identificado como un coagente junto al tabaco, probablemente debido a un efecto tóxico. El riesgo debido al alto consumo de ambos casi duplica el riesgo debido al consumo de cada uno por separado. Esto se ha podido comprobar para todas las localizaciones antes citadas, excepto para el cáncer de hígado. Las áreas de

la mucosa con exposición más prolongada al alcohol tienen un mayor riesgo de desarrollo del cáncer^(12,15,24).

- El modelo de acción del alcohol como un agente único en el proceso de carcinogénesis es desconocido y no se han identificado modelos reproducibles en animales. Sin embargo, la prevención de algunos tipos de cáncer relacionados con el alcohol es, al menos teóricamente, posible⁽¹²⁾.

La prevalencia del alcoholismo entre la población con cáncer de cabeza y cuello ha sido estimada entre el 30 y el 90%. Varios estudios han reportado la asociación entre el consumo de alcohol y una disminución en la supervivencia. Pacientes alcohólicos con cáncer de cabeza y cuello tienen un peor pronóstico que otros pacientes debido a un estadio más avanzado de la enfermedad entre los pacientes alcohólicos, a un efecto inmunosupresor del alcohol y a un incremento del riesgo a morir debido a otras enfermedades relacionadas con el alcohol. El comportamiento y las características personales de los pacientes alcohólicos, tales como el hábito tabáquico, hábito dietético y las alteraciones emocionales, pueden contribuir a un peor pronóstico⁽²⁶⁾.

Además del consumo de alcohol cuyo papel queda claro como factor de riesgo para desarrollar cáncer de cabeza y cuello, el hecho de que este consumo de alcohol se realice entre las comidas o con las comidas ha sido también estudiado. Existe un riesgo 1,5 veces superior de sufrir cáncer oral, en pacientes con ingesta de alcohol fuera de las comidas, que aquellos que lo consumen mayoritariamente durante las comidas. Estos autores sugieren un posible efecto de limpieza del alcohol en los movimientos deglutorios y masticatorios de la comida⁽²⁷⁾.

En el estudio de Deleyannis⁽²⁶⁾ estudiaron el riesgo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello alcohólicos a presentar una enfermedad más avanzada y morir respecto a los no bebedores. El alcoholismo y una historia de enfermedades relacionadas con el alcohol (hepatitis, pancreatitis, delirium tremens, convulsiones) se asociaron con un incremento del riesgo de muerte, mientras que una abstinencia del alcohol se asoció a una disminución de este riesgo. Estas asociaciones fueron independientes a la edad, localización del tumor, estadio anatómico, grado histológico, tratamiento antineoplásico y tabaquismo. Pacientes alcohólicos presentan numerosas alteraciones inmunológicas, incluyendo granulopenia, linfopenia, disminución de las células T, hipersensibilidad retardada, y disminución de la citotoxicidad natural de las células Killer. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, unos niveles elevados de inmunoglobulina A se han correlacionado inversamente con una supervivencia libre de enfermedad, así como una disminución de la función de las células natural-killer se ha asociado con un incremento de los índices de metástasis. Estos autores consideran

que el hallazgo más importante de su estudio fue que la abstinencia de alcohol antes del diagnóstico del cáncer se asociaba con un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia⁽²⁶⁾.

2.2.3. Dieta

El estudio de la asociación entre la dieta y el cáncer es una labor difícil. Por una parte, está la capacidad limitada de los individuos para recordar con precisión las dietas y los cambios en las mismas durante la vida. Por otra parte, existen dificultades analíticas para evaluar las asociaciones entre un determinado alimento o nutriente con la enfermedad teniendo en cuenta el resto de los alimentos, la energía total consumida y las posibles múltiples interacciones (positivas y negativas) entre alimentos y nutrientes⁽¹²⁾.

La dieta ha sido incluida entre los factores de riesgo de cáncer de cavidad oral. La condición nutricional más importante asociada al cáncer oral en los países occidentales es la disfagia ferropénica. Otro subtipo de ferropenia sin disfagia se ha encontrado entre los pacientes con cáncer oral sin hábito tabáquico ni enólico. Incluso en estadios intermedios de déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio⁽¹⁵⁾.

Pacientes con déficit de vitamina A han sido considerados de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de cavidad oral^(15,24). El papel fisiológico de la vitamina A es controlar la diferenciación celular. El déficit de esta vitamina puede desencadenar alteraciones celulares similares a aquellas inducidas por carcinógenos químicos. De todos modos no hay una evidencia firme de que el déficit de vitamina A actúe en la patogénesis del cáncer oral⁽¹⁵⁾.

Además de la vitamina A, la C y algunos elementos como el Zinc, han sido estudiados en la patogénesis del cáncer oral tanto en hombres como en animales⁽¹⁵⁾.

A pesar de la existencia de múltiples estudios, el papel de la dieta en el origen del cáncer humano es todavía ambiguo y las recomendaciones de carácter preventivo permanecen muy generales en torno a cuatro hipótesis básicas: 1) el riesgo asociado al consumo de grasas animales; 2) el efecto protector de la fibra; 3) el efecto protector de los vegetales y la fruta fresca, y 4) el incremento de riesgo por algún cáncer causado por la obesidad⁽¹²⁾.

- Grasas y carnes: el riesgo. No existen referencias de estudios de este tipo de alimentos en relación al cáncer de cavidad oral y faringe.

- Frutas, vegetales y fibra: la protección. El consumo de frutas y vegetales disminuye el riesgo de los cánceres de colon y recto, aunque los componentes responsables de la protección, tales como ciertas vitaminas o tipos de fibra, son todavía desconocidos. El mismo efecto protector de los vegetales frescos se ha identificado en estudios de cáncer gástrico, y en menor extensión, de otros cánceres epiteliales como el de orofaringe, laringe, esófago, pulmón y mama^(12,24). Un estudio multicéntrico europeo en el cual participaron Navarra y Zaragoza, investigó el papel de la dieta en la etiología de los cánceres de laringe e hipofaringe. Este estudio puso de relieve un efecto protector significativo del consumo de fruta, vegetales, aceites vegetales y pescado⁽¹²⁾.

Existe en la literatura publicada consistencia fundada de que los pacientes con cáncer oral presentan una ingesta baja en frutas y verduras. La condición de ingesta baja en frutas y verduras ha sido identificada como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral^(12,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37). En el estudio de Sánchez y col.⁽²⁹⁾ se proveen datos concluyentes del papel protector de la ingesta de frutas y verduras en el desarrollo de cáncer oral entre aquellos pacientes fumadores y bebedores, comparados con pacientes sin cáncer oral. Los riesgos relativos de desarrollar cáncer oral fueron para los pacientes con elevada ingesta de verdura de RR:0,54 (95% IC= 0,34-0,87), y para aquellos con elevada ingesta de fruta de RR: 0,52 (95% IC= 0,34-0,79). El papel de otras comidas ha sido menos estudiado. El consumo de pollo y pescado se ha reportado como de efecto protector⁽³⁰⁾, mientras que la carne especialmente la curada⁽³⁸⁾, los huevos, las féculas, los dulces^(30,33) y las legumbres⁽³⁹⁾, han mostrado un incremento del riesgo de cáncer oral y faríngeo.

- El valor protector de algunos nutrientes. Sustancias como el β -caroteno, las vitaminas C y E, los retinoides y el selenio han sido incluidas en estudios de nutrientes con efectos presumiblemente protectores. Se están llevado a cabo estudios sobre prevención del cáncer de colon y de estómago en grupos de personas de alto riesgo y en la prevención de recaídas y segundas neoplasias en cánceres epiteliales de cabeza y cuello y de pulmón⁽¹²⁾. En estudios de laboratorio los β -carotenos han demostrado tener una actividad antimutagénica en sistemas bacterianos. También *in vitro* y en modelos animales los β -carotenos y la vitamina E han demostrado modificar muchos cambios bioquímicos y genéticos respecto a la inhibición de la carcinogénesis, por ejemplo, incrementando la expresión de la p53 salvaje del gen supresor de tumores. Los β -carotenos solos o en combinación con la vitamina A, pueden disminuir la incidencia de células

micronucleadas de células exfoliadas de la mucosa oral en aquellas poblaciones consideradas de ser de alto riesgo de cáncer oral⁽⁴⁰⁾. Otros nutrientes asociados a la reducción del riesgo de presentar cáncer estaban vinculados al consumo de vitamina C, vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados⁽¹²⁾.

Se ha estudiado en ratas el papel inhibitor del ajo en la carcinogénesis del cáncer oral, mediante el cambio de concentraciones intranucleares y en el citoplasma de trazos de elementos tales como el cobre, zinc y selenio, así como la ratio de estos tres elementos⁽⁴¹⁾.

Otros autores⁽⁴²⁾ han demostrado en el hámster (hamster cheek pouch) la actividad quimiopreventiva de las frambuesas, demostrando por primera vez que la ingesta de éstas inhibe la tumorigénesis en la cavidad oral.

- **Obesidad y riesgo de cáncer.** El peso corporal depende del equilibrio de múltiples factores tales como la dieta, el metabolismo basal, el ejercicio físico, el estado de salud, la herencia, la raza y los factores hormonales, que en muchos casos están relacionados entre sí. En el año 1979 se publicó el estudio básico que estableció la relación entre el sobrepeso y el riesgo de desarrollar cáncer a partir del seguimiento de una cohorte organizada por la American Cancer Society, en el cual se observó que el riesgo de cáncer aumentaba un 33% en los hombres y un 55% en las mujeres cuando el peso corporal superaba un 40% de su peso ideal. Los cánceres que de forma constante han estado asociados a un incremento del riesgo relacionado con la obesidad son el cáncer de mama en las mujeres con obesidad postmenopáusica, el cáncer de cuerpo de útero, y el de próstata en los hombres⁽¹²⁾. No hemos encontrado referencias entre la obesidad y el cáncer oral.

Irritantes crónicos se consideran factores etiológicos, incluyendo los lavados orales, mala higiene dental y sífilis. Artículos recientes han relacionado el consumo de marihuana como un factor contribuyente de cáncer de cavidad oral⁽²⁴⁾.

Actualmente la relación entre una ingesta pobre en frutas y verduras y el riesgo más aumentado de cáncer oral, está tan bien establecido, que hay autores como Petridou y col.⁽³⁷⁾, que exponen que la baja incidencia de cáncer oral que existe en Grecia podría explicarse en parte por el elevado consumo de alimentos y micronutrientes que aparecen como protectores frente a la enfermedad.

Pacientes afectos de cáncer de vías aéreo digestivas superiores tienen riesgo de sufrir deplecciones nutricionales por varios motivos: hábito tabáquico, consumo abusivo de

alcohol y frecuentemente una dieta pobre. Asimismo la localización del tumor conlleva disfagia u odinofagia que también interfiere en la ingesta. Además el tratamiento al que son sometidos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) puede añadir dificultad a la ingesta. Está aceptado que los mecanismos neurológicos y hormonales que rigen la nutrición están alterados en pacientes postoperados, por lo que deben doblarse sus requerimientos. La infección es una complicación frecuente en los postoperados, por lo que la malnutrición de los pacientes puede favorecer dicho proceso. Matthews y col. estudiaron el riesgo de infección de 42 pacientes estudiando variables demográficas y tumorales para determinar el riesgo de complicaciones postoperatorias relacionadas con la dieta y el estado nutricional pretratamiento. Encontraron que el riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias estaba únicamente influenciado por la existencia de enfermedad nodal⁽⁴³⁾.

2.2.4. Virus

La fracción de cánceres humanos atribuible a infecciones no ha dejado de crecer, y las estimaciones más recientes indican que hasta un 15% de todos los cánceres humanos (13% en hombres y 17% en mujeres) están relacionados con infecciones previas. Estas proporciones son variables; más altas en los países del tercer mundo (19%) que en los países industrializados (9%).

Recientes estudios han centrado la atención sobre los virus como agentes etiológicos sobre el cáncer de vías aéreo-digestivas superiores. El Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) ha sido considerado un agente etiológico desde hace tiempo. De todos modos la difícil identificación de las proteínas del VHS-1 en el cáncer de cavidad oral, ha puesto en duda esta posible etiología. Otras investigaciones han identificado el Virus Papiloma Humano (VPH) en los cánceres de cabeza y cuello, especialmente los subtipos 2, 11, y 16. Cuando se insertan los factores transcritivos del papiloma en el ADN humano pueden alterar el mecanismo de control replicativo de los genes⁽²⁴⁾.

2.2.4.1. Virus del Papiloma Humano (VPH)

Desde que Shope en 1933 fue el primer autor en reportar la asociación en conejos entre la queratosis cornificada y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), se han hecho importantes avances en el estudio de la patogénesis de muchas enfermedades benignas y malignas en humanos. La integración del genoma del VPH juega un papel central en la promoción de cerca del 90% de los carcinomas de cérvix. La transfección *In Vitro* de epitelio normal cervical con el VPH ha demostrado la presencia de cambios displásicos⁽⁴⁴⁾.

La infección del VPH ha sido postulada como un factor de riesgo potencial para los cánceres de las vías aéreo-digestivas superiores (VADS). El VPH, virus pequeño cuyo ADN presenta un remarcable epiteliotropismo y especificidad del huésped, es un importante carcinógeno humano. El papel del VPH, especialmente el VPH 16 y 18, en la etiología del cáncer cervical y anorectal esta actualmente firmemente establecida^(21,45,46). En estudios de cavidad oral se ha visto que el VPH inmortaliza *in vitro* a los queratinocitos bucales, que se vuelven oncogénicos en los ratones tras exposición *in vitro* a sustancias químicas relacionadas con el alcohol⁽²¹⁾.

Estudios de la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe han demostrado una ratio de detección del VPH oscilando desde un 0% hasta un 100%, con una media del 46% en cánceres de cavidad oral y faringe (siendo éste el mayor porcentaje de detección en cánceres de VADS) (revisado por Franceschi y col. en 1996)⁽²¹⁾. El estudio del VPH en las VADS ha sido más difícil que la localización del mismo en la zona genital, dado el menor número de copias del virus encontradas en este tipo de cáncer, la incertidumbre acerca de qué tipo de virus buscar (tabla 2.14.), y el poco conocimiento de la historia natural de las lesiones neoplásicas de las VADS, comparados con el cáncer de cérvix⁽⁴⁶⁾.

Tabla 2.14. Relación entre el tipo de VPH y la patología asociada^(12,46,47,48).

SUBTIPO DE VPH	LOCALIZACION	TIPO DE LESIONES	%
VPH 6 y 11	Papilomatosis laringea	benigna	50-84
	Leucoplasia oral	benigna	6
	Condilomatosis genital	benigna	
VPH 5	Epidermodisplasia verruciforme	benigna	
VPH 13	Hiperplasia epitelial focal	benigna	
VPH 57	Fosa nasal y senos paranasales	benigna y maligna	
VPH 2, 4 y 7	Verrugas cutaneas	benigna	
VPH 16 y 18	Cáncer de cérvix	maligna	
VPH 16, 18, 31, 33	Cáncer de cabeza y cuello	maligna	

Han sido identificados más de 100 subtipos de VPH^(46,48) que se han agrupado de acuerdo con el tropismo para ciertos tejidos en:

- mucoso-tróficos, incluyéndose el VPH genital, es decir, los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, y 35.
- Cutáneos, asociados a lesiones cutáneas malignas y benignas en pacientes con epidermodisplasia verruciforme.

De acuerdo a las diferencias entre la distribución del VPH en las lesiones malignas y benignas y sus propiedades funcionales, los tipos de VPH han sido diferenciados en:

- tipos de alto riesgo: VPH 16 y 18 (subtipos encontrados con mayor frecuencia en los cánceres de VADS), y VPH 31 y 33⁽⁴⁷⁾.
- tipos de bajo riesgo: principalmente VPH 6 y 11.

Los diferentes subtipos del VPH identificados se relacionan tanto en patologías benignas como malignas.

De acuerdo con varios artículos^(47,48), el VPH16 es el tipo viral más frecuentemente asociado al cáncer de cérvix, y también representa el más comúnmente detectado en los carcinomas de cabeza y cuello^(48,49).

Algunos autores sugieren que los VPHs de alto riesgo asociados a cánceres de VADS, pueden ser similares pero no idénticos a los a los VPHs asociados al cáncer de cérvix⁽⁴⁸⁾. Se conoce que algunos subtipos de VPH16 asociados a los carcinomas de cabeza y cuello tienen unas alteraciones características en la región del promotor/realizador que los hace particularmente activos en los queratinocitos orales⁽⁴⁸⁾.

Existe una pequeña proporción de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (15-20%) que ocurren en pacientes no fumadores ni bebedores, por lo que sugiere la presencia de otros factores de riesgo. Recientes datos epidemiológicos y moleculares sugieren que la infección del VPH de las VADS puede promover la tumorigénesis en cabeza y cuello⁽⁴⁷⁾.

Los VPHs de alto riesgo (VPH 16 y 18) son bien conocidos como agentes tumorigénicos en células epiteliales humanas. Estos virus se consideran necesarios pero insuficientes para causar el carcinoma de células escamosas cervical y han sido implicados en el desarrollo de otros carcinomas escamosos del área anogenital. Dos oncoproteínas virales de los VPHs de alto riesgo, la E6 y E7, promueven la progresión del tumor inactivando el gen de la p53 y los productos del gen supresor del retinoblastoma, respectivamente. De acuerdo con esto, estas oncoproteínas virales son capaces de transformar primariamente queratinocitos humanos tanto del área genital como de las VADS y alterar las vías de regulación del ciclo celular en la progresión genética a carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. El gen p53 se encuentra mutado alrededor del 45% de carcinomas escamosos de cabeza y cuello, y aunque las mutaciones del pRb son raras, la sobreexpresión de reguladores

de la función del pRb, tal como el TP16 y la ciclina D, se encuentran a menudo alteradas en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello⁽⁴⁷⁾.

El ADN genómico del VPH ha sido detectado en los cánceres de cabeza y cuello aunque el papel etiológico en el desarrollo de carcinomas escamosos de cabeza y cuello permanece sin aclarar. El estudio de Gillison⁽⁴⁷⁾ proporciona datos que evidencian la fuerte relación etiológica entre el VPH y el desarrollo de carcinoma escamoso en algunas localizaciones de cabeza y cuello.

Métodos de detección del VPH:

- *Southern Blot (SB)*: proporciona información acerca del estado físico del virus. Tiene el factor tiempo en contra para la detección del virus. Requiere una elevada concentración del virus en la muestra para que resulten positivos⁽⁴⁶⁾.
- *Hibridación in situ (ISH)*: permite la localización del VPH en las células. Como el Southern Blot, tiene el factor tiempo en contra y precisa gran cantidad de virus en la muestra para poder detectarlo⁽⁴⁶⁾. Únicamente las lesiones muestran seropositividad para el VPH y no el tejido circundante⁽⁴⁸⁾.
- *Métodos basados en la reacción en cadena de la proteína (PCR)*: es una reacción de amplificación del ADN del virus *in vivo*, permitiendo una amplificación exponencial de un fragmento de ADN diana cruzados por dos oligonucleótidos. Teóricamente puede obtenerse más de un millón de amplificaciones, en una muestra base de menos de una copia de VPH. Esta técnica ha revolucionado las estrategias de detección del VPH, porque permite la detección sensible de un amplio espectro de genotipos de VPH en una sola reacción. Sin embargo, la elevada sensibilidad de la PCR la hace muy susceptible a la contaminación, lo que llevaría a falsos positivos⁽⁴⁶⁾. Otros estudios⁽⁴⁷⁾ que detectan positividad mediante PCR, son negativos con la SB y la ISH, lo que hace pensar también en la presencia de falsos positivos, aunque dada la exquisita sensibilidad de la PCR, estos autores destacan que ésta podría detectar infecciones latentes no relacionadas con la patogénesis del tumor⁽⁴⁷⁾.

Estos métodos consisten en la detección del ADN viral en las células o los tejidos, pero dado que la infección del VPH es focal, existen errores en la toma de muestras, especialmente en paciente asintomáticos. Dado que estas infecciones son transitorias, la ausencia de ADN del VPH no descarta una exposición previa. Anticuerpos contra la cápside del antígeno del VPH son marcadores reales del pasado y presente de la infección por VPH, y métodos seroepidemiológicos han sido utilizados en estudios prospectivos que relacionan la infección por VPH 16 y cánceres cervicales y

anorectales. Anticuerpos contra el VPH tienen una elevada especificidad para los tipos de VPHs sexualmente transmitidos, dado que la seropositividad es muy rara entre mujeres vírgenes o monógamas. Sin embargo, la sensibilidad de los ensayos serológicos concluyen que sólo entre el 50 y 70% de las mujeres genitalmente infectadas (determinado por PCR) se seroconvertirán. En el estudio de Mork y col.⁽⁴⁸⁾ evalúan la infección del VPH como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (tabla 2.15.).

Tabla 2.15. Comparación de diferentes estudios de detección del VPH mediante PCR de neoplasias malignas orales^(15,44,45,46,47,49,50,51,52).

AUTOR, AÑO	LOCAL. ¹	MATERIAL ²	MÉTODO ³	TIPO VPH	VPH+ CANCER Nº (%)	VPH+NORMAL Nº (%)
Yeudall 1991	C. oral	Biopsia	SB y PCR	1-7, 11, 13, 16, 18	19/39 (49)	2/25 (8)
Holladay 1993	C. oral	Biopsias fijadas	PCR	45 tipos diferentes	7/39 (18)	1/6 (17)
Ostwald 1994	C. oral	Bxcongeladas fijadas y cél. exfoliadas	PCR	Amplio espectro	16/26 (62)	1/97 (1)
Snijders 1992	Amíg.	Congeladas	PCR	Amplio espectro	10/10 (100)	0/7 (0)
Tyan 1993	C.oral/farin Laringe	Congeladas	PCR	6, 11, 16, 18, 33	11/50 (22)	1/11 (10)
Watanebe 1993	Amíg./farin.	Congeladas	PCR	16, 18	3/12 (25)	4/28 (14)
Bradwein 1994	C.oral/faringe		PCR "hot start"		16/64 (25)	
Franceschi 1996					(29)	(9)
Portugal 1997	C.oral Amíg.				(7) (19)	
Pintos 1999	C.oral Farin. Laringe				(16,8) (30) (15,4)	
Gillison 2000	C.oral Orof	Congeladas	PCR, SB, ISH	11, 16, 18, 31, 33	10/84 (16)	
		Congeladas	PCR, SB, ISH	11, 16, 18, 31, 33	34/60 (55)	
Mork 2001	Cabeza y cuello	AC contra VPH	EIA	16	(12)	(7)
		AC contra VPH	EIA	18	(6)	(6)
		AC contra VPH	EIA	33	(8)	(10)
		AC contra VPH	EIA	73	(5)	(7)
Giovanelli 2002	Mucosa oral	Carcinomas Premaligna Úlceras erosivas Controles	PCR	18	(86.5) (61.5) (27.1) (26.5) (5.5)	(80)
Ritchie 2003	C. Oral / Orof	Carcinomas	PCR	16	139 (21)	

¹ Localización de la lesión: Cavidad oral, amígdala, faringe, laringe, orofaringe. ² Muestras utilizadas: Biopsias congeladas, células exfoliadas, Anticuerpos contra la cápsida del VPH. ³ Método: Southern Blot; PCR reacción en cadena de la proteína, ISH: hibridación "in situ". EIA enzima inmunoanálisis.

De estos estudios encontramos que los resultados de Yeudall, Ostwald y Snijders fueron estadísticamente significativos. Asimismo detectan una asociación

especialmente fuerte entre la detección del VPH en los cánceres de cavidad oral y dentro de ellos especialmente el de amígdala^(46,49).

En el estudio de Giovanelli encontraron que el riesgo de lesiones malignas o potencialmente malignas estaba asociado de manera significativa con la infección por el VPH. Esta infección se relacionaba con edad avanzada pero no con el sexo, tabaco, o consumo de alcohol; concluyen que la presencia de lesiones en la cavidad oral incrementa el riesgo de infección por VPH⁽⁵⁰⁾.

Vías de transmisión del VPH:

La ruta de transmisión del VPH a las VADS es todavía poco conocida. La transmisión sexual desde la zona anogenital es concebible. La promiscuidad sexual no parece ser un factor de riesgo importante (según algunos autores) para los cánceres de VADS⁽⁴⁶⁾, mientras que otros aseguran que pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe tienen más parejas sexuales que los controles, a pesar de que la diferencia en el número de relaciones sexuales con prácticas oro-genitales no es estadísticamente significativa entre casos y controles⁽⁴⁹⁾. Otras vías posibles son la transmisión vertical, la transmisión digital (por almacenamiento del virus en la zona periungueal), y a través de superficies epiteliales maceradas⁽⁴⁶⁾.

La infección oral por VPH en recién nacidos de madres infectadas y en jóvenes previamente al inicio de relaciones sexuales es rara, la infección se incrementa una vez iniciada la vida sexual⁽⁴⁷⁾. Estudios epidemiológicos de cáncer cervical han demostrado que los VPHs de alto riesgo mucosa-tróficos se transmiten por vía sexual, pero la presencia del VPH en los cánceres de cabeza y cuello no ha sido concluyentemente ligada a prácticas sexuales específicas tales como el sexo oral⁽⁴⁷⁾.

Mecanismos de transformación maligna inducidas por el VPH de las células epiteliales de las VADS:

Estudios *in vitro* revelan que tipos de VPH de alto riesgo pueden inmortalizar primariamente células epiteliales humanas orales y de amígdala^(46,49). Esto sugiere un importante papel para estos virus como factores iniciadores de transformación maligna. Los cánceres de VADS se caracterizan por una expresión de la alteración del gen del p53 en cerca de la mitad de los casos. El perfil de la mutación puede variar de acuerdo con la exposición específica (tabaco o betel) y con el área geográfica implicada. Tras relacionar el estado de VPH con el del p53, parece que la alteración del p53 y la presencia del VPH no son exclusivos en los cánceres de VADS, y que recientes análisis del contenido de VPH 16 en carcinomas orales y de sus líneas

celulares derivadas señalan la presencia del VPH y el gen alterado del p53 en las mismas células neoplásicas⁽⁴⁶⁾.

Ha sido ampliamente aceptado que los VPHs de alto riesgo, a pesar de su capacidad de inmortalización, no inducen directamente transformación maligna y que cambios genéticos adicionales son requeridos para la progresión a células malignas. Se ha propuesto que las oncoproteínas virales introducen unos elementos de continua inestabilidad en sus células huésped, haciendo de una célula persistentemente infectada sensible a la acumulación de mutaciones adicionales que la llevan a la progresión⁽⁴⁶⁾.

Tras la integración celular de los virus, únicamente dos genes víricos, E6 y E7, se expresan de manera consistente en los cánceres asociados al VPH. El acto de integración casi siempre altera la expresión del principal factor vírico, E2, de transcripción/replicación, que actúa como un represor de la transcripción de la expresión de genes víricos. Como consecuencia, la expresión del E6 y E7, que está conducida por secuencias virales promotoras/realzadoras, queda alterado y ésta es a menudo mayor en tumores. Los genes E6 y E7 de los VPHs de alto riesgo codifican oncoproteínas cuya diana se encuentra en los genes supresores de tumores de la p53 y del retinoblastoma, respectivamente, por degradación^(48,49).

En cánceres de VADS, sólo algunos estudios han relacionado el estado de VPH con cambios genéticos. Se han realizado análisis genéticos moleculares utilizando marcadores polimórficos en carcinomas de células escamosas que contenían VPH 16 y sus líneas celulares, que han puesto de manifiesto el papel causal para este tipo de virus y además la identificación de cambios genéticos de dichas líneas celulares, han ayudado a identificar nuevos genes supresores de tumores⁽⁴⁶⁾.

En el cáncer de VADS, la presencia de integración extracromosómica del ADN del VPH parece ser más común que en el cáncer de cérvix uterino⁽⁴⁶⁾.

Interacción del VPH con otros factores de riesgo:

Se supone un efecto combinado entre la exposición al VPH y otros factores de riesgo más conocidos. Recientes estudios de cavidad oral y faringe no evidencian, en pacientes con cáncer, ninguna correlación inversa entre la presencia de VPH y el fumar, beber alcohol y/o mascar tabaco^(46,49). Estudios *in vitro* daban soporte a datos obtenidos con humanos porqué demostraban que células epiteliales orales HPV-immortalized primary (inmortalizadas de forma primaria por VPH) requieren la exposición a agentes químicos asociados al tabaco para progresar a un fenotipo completamente maligno, reflejado por la formación de tumores en ratones tipo nude. De hecho, la interferencia de los mecanismos de control del ciclo celular por las

funciones del VPH puede aumentar la inducción de alteraciones genéticas por agentes carcinogénicos⁽⁴⁶⁾.

Se ha relacionado también el VPH con la p53⁽⁴⁷⁾. La asociación inversa existente entre las mutaciones del p53 y la presencia de VPH en la orofaringe sugiere dos vías entrecruzadas de desarrollo de carcinomas escamosos de cabeza y cuello: uno conducido por tóxicos ambientales (tabaco y alcohol) y otro conducido por agentes infecciosos (VPHs de alto riesgo). Varios estudios relacionan la presencia de VPH+ en pacientes no fumadores con tumores de cabeza y cuello, las infecciones víricas pueden actuar sinérgicamente con las exposiciones al tabaco y alcohol. La exposición de células queratinizadas humanas inmortalizadas con VPH 16 o 18 a carcinógenos relacionados con el tabaco resultan en un mayor número de alteraciones genéticas llevando a una transformación celular no vista en queratinocitos transformados por VPHs de bajo riesgo o sin exposición a VPH y expuestos a los mismos carcinógenos. Este sinergismo fue también apoyado por estudios caso-control de pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe. Pacientes no fumadores con VPH 16+ tenían dos veces más posibilidades de desarrollar cáncer de cabeza y cuello que aquellos VPH 16- fumadores, y tenían 5.8 más riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello comparados con bebedores moderados no fumadores⁽⁴⁷⁾.

En el estudio de Bradwein⁽⁴⁴⁾ se intenta determinar la incidencia de positividad del VPH utilizando la técnica "Hot Start" que aumenta la especificidad de la PCR, disminuyendo el umbral de detección de una copia a 1 microgramo del total del ADN celular. Estudian 90 bloques de tumores de un total de 77 resecciones hechas a 64 pacientes con cáncer intraoral. Utilizando ADN amplificado VPH-específico se detectó un 25% de positivities (tabla 4.2.b.). La edad entre VPH+ y VPH - no difiere significativamente, este dato no apoya la teoría previa que el VPH puede ser específicamente importante en la carcinogénesis de tumores de VADS que ha sido vista en pacientes sin los factores de riesgo habituales o bien ser demasiado jóvenes en el momento de la aparición del tumor⁽⁴⁶⁾.

El hecho de observar multiplicidad tumoral hace pensar que el VPH tiene un papel importante puesto que el 24% de pacientes con un solo tumor presentaban VPH+, mientras que en pacientes con tumores múltiples el porcentaje de VPH+ fue del 71%. Dado el bajo número de casos con tumores múltiples, hace pensar a los autores que debe existir una relación temporal entre el curso clínico del paciente y la detección del VPH. También se ha visto que en diferentes zonas de un mismo bloque tumoral puede detectarse o no el virus, estos resultados indican que puede haber una variación en la distribución viral y en la detección del PCR; por tanto si se quiere estudiar el virus

deberían cogerse diferentes muestras o bien las recurrencias cuando sea posible así como muestras de cada uno de los tumores múltiples. Los autores concluyen que la infección por el VPH sola no puede inducir carcinogénesis y que otros cofactores son necesarios⁽⁴⁴⁾.

En el estudio de Pintos y col. publicado en 1999⁽⁴⁵⁾, estudian 140 pacientes diagnosticados de cáncer de cavidad oral, faringe o laringe. La tasa global de detección del ADN del VPH era del 16,8% (17 de 101 pacientes; 95% IC: 10.1%-25.6%). Por localizaciones se detectó el VPH en el cáncer de cavidad oral en el 10% de los casos, en el 30% de los de faringe y en el 15,4% del cáncer de laringe. Estos autores concluyeron que la presencia del VPH no se correlacionaba con supervivencia ni con otro marcador de severidad de la enfermedad⁽⁴⁵⁾.

En el trabajo de Portugal⁽⁵³⁾ se estudian 100 casos de cáncer de cavidad oral y amígdala, la incidencia global de la expresión del VPH fue del 11%; por localizaciones el 7% de los cánceres de cavidad oral presentaban VPH+, mientras que el 19% de los cánceres de amígdala eran VPH+.

2.2.5. Dentadura e higiene oral

A pesar que muchos carcinomas se desarrollan en áreas cubiertas por dentaduras o bien cercanas a éstas, no se han diseñado estudios adecuados en los que se demuestre de manera concluyente si existe una asociación accidental entre las prótesis dentales y el cáncer oral o bien existe una relación causa-efecto. En algunos pacientes, aunque el riesgo sea bajo, la irritación de las dentaduras, junto con otros factores no identificados, puede promover la actividad neoplásica. De un estudio de la UCSF (Universidad de San Francisco, California) de 400 pacientes con cáncer oral, el 43% de ellos usaban dentaduras; no se encontró correlación entre éstas y una localización específica del tumor; tampoco existían diferencias entre los grupos de edad, el sexo, el tiempo de evolución de la clínica, estadio tumoral ni tabaquismo. Por lo tanto, la irritación de la dentadura no aparece como un promotor de carcinogénesis. Sin embargo, debe remarcar la vigilancia a la que deben someterse los pacientes que utilizan dentadura en especial si se aprecia algún cambio en la mucosa oral⁽²⁰⁾.

En el estudio de Rubright⁽⁵⁴⁾ el 49% de los pacientes eran completamente edéntulos, y utilizaban dentaduras completas maxilares y mandibulares. A pesar de que la diferencia de tumores avanzados no era estadísticamente significativa entre pacientes edéntulos totales o parciales, existía un mayor riesgo de enfermedad avanzada en el grupo de pacientes edéntulos (65.4%).

Los pacientes con mala higiene dentaria deben someterse al mismo principio. De todos modos no ha sido demostrado que el mal cuidado oral se asocie a un aumento de incidencia de cáncer oral⁽²⁰⁾.

Habitualmente los pacientes con cáncer oral visitan con poca frecuencia al dentista^(54,15). Existe una relación inversa entre el tiempo transcurrido entre la última visita al dentista y el estadio de la enfermedad⁽⁵⁴⁾.

Moreno-López y col.⁽²⁵⁾, encontraron que el cepillado dental diario tenía un efecto protector en el desarrollo del cáncer oral (Odds Ratio 0.41)⁽²⁵⁾.

2.2.6. Factores socioeconómicos

Se acepta generalmente que el cáncer oral es una enfermedad de gente pobre e inculta. Hirayama, en su trabajo publicado en 1966, encuentra una clara relación entre la frecuencia del cáncer oral y un nivel socioeconómico desfavorecido; esto se interpretó como debido al incremento del hábito tabáquico entre la gente con bajo nivel socioeconómico⁽¹²⁾. Por contra, Wahi describe un incremento en la prevalencia de cáncer oral en personas con incremento del nivel cultural, atribuyéndolo al uso de tabaco *mainpuri* entre la clase educada, cuyo hábito está fuertemente ligado al cáncer oral en la India⁽¹⁵⁾. Las razones de mortalidad estandarizada entre las tasas de incidencia media de la población y las tasas correspondientes a las subpoblaciones agrupadas por clase social⁽¹²⁾, indican que la razón de mortalidad estandarizada es entre 2 y 3 veces superior en las clases sociales más bajas.

2.2.7. Lesiones precancerosas

Una lesión precancerosa se define como un tejido morfológicamente alterado en el cual es más probable el desarrollo del cáncer que en el tejido normal. La eritroplasia y la leucoplasia son consideradas lesiones precancerosas. El término precanceroso se define como un estado asociado a un incremento significativo del riesgo de cáncer. La sífilis, la disfagia ferropénica y la fibrosis oral submucosa se engloban también en esta categoría. El liquen plano oral es vigilado como un posible agente precanceroso. Tal como ocurre en el cáncer oral, las lesiones precancerosas orales también se asocian al consumo de tabaco^(15,55).

Las lesiones blanquecinas con potencial de malignidad son⁽²¹⁾.

Queilitis actínica	Fibrosis submucosa
Leucoplasia verrugosa proliferativa	Displasia epitelial
Candidiasis Hiperplásica crónica	Lupus eritematoso discoide
Disqueratosis congénita	Liquen plano Bucal

Factores de riesgo para transformación maligna de lesiones blanquecinas de la boca⁽²¹⁾:

Sexo femenino	Presencia de <i>Cándida albicans</i>
Larga duración	Historia de cáncer reciente
Componente rojizo	Historia de cáncer en la familia
Afectación del suelo de la boca o lengua	Agentes etiológicos actuantes (UVB, tabaco fumado o mascado, alcohol)

La elección del tratamiento para lesiones premalignas de la boca depende de la historia de la lesión, el aspecto clínico, la extensión de la lesión, el grado de displasia, los riesgos y los beneficios de varias formas de tratamiento y el probable nivel de adhesión al tratamiento por parte del paciente. La actitud a tomar en caso de presentar una lesión con sospecha de posible malignización sería:

1. biopsia de la misma
2. eliminación de los factores de riesgo
3. administración de fármacos antiinflamatorios y antimicóticos
4. resección quirúrgica de las lesiones persistentes con estudio anatómico-patológico de las mismas y evaluación de los márgenes de resección⁽²¹⁾.

Eritroplasia

La eritroplasia es un término descriptivo clínico, para lesiones de la mucosa oral que son rojo-brillantes, placa aterciopelada, la cual no puede ni clínica ni patológicamente ser debida a otra condición^(15,56).

La eritroplasia tiene una relación mucho más íntima con la displasia y el carcinoma que la leucoplasia. Shafer y Waldron demostraron que el 91% de las lesiones de eritroplasia en la histología presentaban un carcinoma invasivo, carcinoma in situ o displasia epitelial grave comprobada. La incidencia de cambio maligno es 17 veces mayor que en la leucoplasia. Dada la estrecha relación entre eritroplasia y enfermedad premaligna o maligna, todas las áreas de eritroplasia deben sufrir resección-biopsia y cuidadoso control⁽⁵⁶⁾.

Leucoplasia

La leucoplasia se define como una zona blanca de la mucosa oral cuya sección sea mayor a 5mm o más, que no pueda ser atribuida a otra causa y que tiene tendencia a la transformación maligna^(15,55); esta definición no tiene connotaciones histológicas. La leucoplasia fue considerada inicialmente como una lesión precancerosa por el hecho de encontrarse a menudo al lado del cáncer oral. La estimación de esta coexistencia varía⁽⁵⁵⁾. En un estudio de la India de 650 cánceres orales, en el 32% de los mismos coexistía una leucoplasia⁽¹⁵⁾.

Se sabe que el tabaquismo es un factor predisponente en el desarrollo de la leucoplasia, mientras que el alcohol solo no genera leucoplasia. La mordedura constante de las mejillas o las prótesis dentales mal adaptadas pueden producir leucoplasia, al igual que el electrogalvanismo entre distintas aleaciones utilizadas en el trabajo odontológico. La incidencia global de transformación maligna de la leucoplasia es muy variada, entre el 0,13% y el 17,5%^(55,56). Algunos factores aumentan la incidencia de transformación maligna: la localización de la leucoplasia principalmente en el suelo de la boca y la superficie ventral de la lengua; aspecto nodular o espiculado; pacientes de mayor edad y mujeres; cuanto más prolongado el período de observación mayor es la incidencia de transformación maligna⁽⁵⁶⁾. En el trabajo de Haya⁽⁵⁵⁾ donde estudian 112 pacientes con cáncer oral y lesiones premalignas, detectan un mayor porcentaje entre los hombres, la media de edad era de 58 años; concluyen que el tabaco es el factor etiológico más importante, seguido por el alcohol; las características clínicas de las leucoplasias son para estos autores determinantes en su transformación maligna, aquellas con un componente eritroplásico, erosivo o verrugoso son más susceptibles a transformarse en cáncer⁽⁵⁵⁾. El tratamiento de la leucoplasia sería en primer lugar eliminar todo factor causal identificable. El 60% de todas las leucoplasias asociadas con tabaquismo al año de dejar de fumar desaparecen⁽⁵⁶⁾.

El manejo de las lesiones leucoplásicas puede variar desde la observación hasta el abordaje quirúrgico. De todos modos el manejo de la leucoplasia oral es difícil en cuanto a los márgenes de resección, dado que a menudo son márgenes estrechos o difíciles o imposibles de identificar (por ejemplo en la excisión con láser), o bien en aquellos casos con leucoplasias difusas o multifocales. El hallazgo de evidencia molecular de márgenes positivos puede explicar en muchos casos la recurrencia de la leucoplasia y el desarrollo ulterior de cáncer en la zona de la resección, a pesar de la evidencia histológica de márgenes negativos⁽⁵⁷⁾. La presencia de lesiones leucoplásicas con alteraciones de la ploidía nos conduciría a tomar actitudes quirúrgicas más agresivas ampliando los márgenes quirúrgicos de resección⁽⁵⁷⁾.

Sólo la mitad de los cánceres orales se desarrollan en la zona de la leucoplasia. El resto ocurre en otras localizaciones porqué el proceso carcinogénico es multifocal⁽⁵⁷⁾.

Displasia epitelial

La displasia es una alteración de las células adultas que se caracteriza por presentar cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a una inflamación o irritación crónica. La displasia epitelial se presenta como la pérdida de la orientación normal de las células epiteliales, acompañada de alteración en su tamaño y formas celulares, volumen y forma del núcleo y caracteres tintoriales⁽²³⁾. En la mucosa de las vías respiratorias altas se producen estos cambios como consecuencia del humo del tabaco, y se ha considerado que esta clase de displasia participa de forma importante en la etiología del cáncer⁽²³⁾. Incluso se considera que la displasia epitelial casi invariablemente precede a la aparición del cáncer, sin embargo no todas las displasias progresan obligatoriamente a cáncer. Los cambios son reversibles y al eliminar las causas desencadenantes, el epitelio puede recuperar el aspecto normal⁽²³⁾. Se han realizado estudios de inmunohistoquímica para determinar la expresión del p53 en las displasias, para predecir la posible transformación maligna de las mismas. Cruz y colaboradores⁽⁵⁸⁾ determinaron que la inmunoexpresión del p53 en la capa suprabasal de las lesiones displásicas presentaba un alto valor predictivo positivo para transformación maligna de las lesiones precancerosas, y que puede ser utilizado como un marcador específico de lesiones que presentan un elevado riesgo de transformación maligna⁽⁵⁸⁾.

Liquen plano oral

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa que actualmente se considera un trastorno inmunitario. Su potencial precanceroso, puede ser explicado según dos corrientes. Por un lado el LPO deja el epitelio más expuesto a los factores externos irritativos y eventualmente carcinogénicos. La mayoría de LPO asociado a lesiones malignas son del tipo atrófico-erosivo, hecho que apoyaría esta hipótesis. Y por otra parte los casos aportados por la literatura no se tratarían de verdaderos líquenes, sino de displasias liquenoides, proceso precanceroso con características liquenoides. El porcentaje de degeneración maligna se estima entre el 1-10%⁽⁵⁵⁾. Según el trabajo de Haya⁽⁵⁵⁾ la media de edad de pacientes con LPO y cáncer oral estaba en 65 años, con predominio también en los varones. No parece que el tabaco ni el alcohol sean determinantes para la transformación maligna⁽⁵⁵⁾.

2.2.8. Número de cromosomas. Ploidía.

Evidencias concluyentes apuntan que las anormalidades en el número de cromosomas (aneuploidía) son una causa más que una consecuencia de la transformación maligna. Mutaciones en los cromosomas que controlan la división de cromosomas durante la mitosis y anormalidades del centrosoma son críticas en la inestabilidad cromosómica del cáncer^(57,59,60). Aberraciones cromosómicas consistentes en la anómala segregación durante la mitosis ocurren exclusivamente en líneas celulares de tumores aneuploides. Estas observaciones apuntan a la importancia de una aberración del contenido del ADN en la carcinogénesis^(57,59). En el estudio de Sudbo y col.⁽⁵⁹⁾, describen el valor pronóstico del contenido de ADN en leucoplasias orales displásicas de 150 pacientes que fueron repetidamente explorados por un mínimo de casi 9 años. Este estudio apoya la práctica de esperar y ver en aquellos pacientes con leucoplasia oral y contenido diploide del ADN. Por el contrario, lesiones con una anomalía en el contenido del ADN (aneuploidía) deberían ser tratados como auténticos carcinomas. La transformación maligna de leucoplasias orales era sustancial (veinticuatro por ciento) a pesar de haber excluido pacientes de alto riesgo, como los pacientes que presentaban lesiones eritroplásicas concomitantes porque ésta comporta un riesgo de desarrollar carcinoma de al menos un 90%⁽⁵⁹⁾.

En otro estudio del mismo autor de año 2002⁽⁶⁰⁾, analizaron las aberraciones cromosómicas de la ploidía del ADN de las lesiones eritroplásicas. Encontraron que el 92% de las mismas que presentaban aberraciones cromosómicas del ADN desarrollaban un carcinoma (tras un tiempo de observación medio de 53 meses)⁽⁶⁰⁾. Estos hallazgos confieren un importante valor predictivo de desarrollo de carcinoma en un amplio espectro de lesiones premalignas⁽⁶⁰⁾.

El concepto de “campo de cancerización” multiclonal queda apoyado por el hecho de que pacientes con cáncer oral presentan múltiples tumores primarios o secundarios. Sin embargo, las lesiones displásicas multifocales podrían surgir de un único lugar como resultado de una migración intraepitelial lateral o bien por dispersión intraoral y, con cambios genéticos adicionales, adquieren un crecimiento adelantado. El origen clonal de las múltiples lesiones premalignas o malignas en el mismo paciente queda apoyado por recientes hallazgos citogenéticos. Cualquier hipótesis, origen policlonal o monoclonal de múltiples cánceres orales, es consistente con los hallazgos de estos autores en los que detectan que la aneuploidía en una sola muestra de las varias tomas realizadas simultánea o sucesivamente del mismo paciente puede ser usada para predecir la posterior aparición de un carcinoma⁽⁵⁹⁾.

El análisis univariado de la aneuploidía ($p < 0.001$), ser fumador ($p = 0.03$), y mala higiene dental (definido como varias lesiones careadas, periodontitis, sustitución dental insatisfactoria, lesiones por decúbito de dentaduras postizas removibles) ($p = 0.05$) eran factores pronósticos significativos para el desarrollo de un carcinoma, mientras que el sexo y la edad no lo eran⁽⁵⁹⁾.

2.3. FACTORES PRONOSTICOS

2.3.1. Clínico-tumorales

Según la clasificación del TNM del año 1992⁽⁶¹⁾.

2.3.1.1. Estadíaaje del cáncer oral:

- TNM del cáncer de cavidad oral:

- TX: Tumor primario no establecido
- T0: No evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor de 2 cm o menos en sus mayores dimensiones
- T2: Tumor entre 2 y 4 cm
- T3: Tumor de más de 4 cm
- T4: El tumor invade estructuras adyacentes a través de la cortical del hueso, en profundidad (músculatura extrínseca de la lengua), seno maxilar y piel.

- TNM del cáncer de orofaringe:

- T1: Tumor de 2 cm o menos en sus mayores dimensiones
- T2: Tumor entre 2 y 4 cm
- T3: Tumor de más de 4 cm
- T4: El tumor invade estructuras adyacentes a través de la cortical del hueso, en profundidad (músculatura extrínseca de la lengua).

- Ganglios linfáticos regionales:

Las adenopatías metastásicas y las metástasis a distancia se estadian de igual manera que otras localizaciones de la vía aéreo-digestiva superior.

- Nx: No existen adenopatías metastásicas
- N0: Metástasis en un ganglio único ipsilateral, menor de 3 cm.
- N1: Metástasis en un ganglio único ipsilateral, menor de 3 cm.
- N2: Metástasis en un ganglio único ipsilateral, de más de 3 cm. pero de menos de 6 cm.; o en múltiples ganglios ipsilaterales, o en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6cm.
- N2a: Metástasis en un ganglio único ipsilateral, de más de 3 cm pero menor de 6 cm.
- N2b: Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6cm.
- N2c: Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm.
- N3: Metástasis en un ganglio de más de 6 cm.

- **Metástasis a distancia:**
 - MX: No se puede determinar la presencia de metástasis a distancia
 - M0: No existen metástasis a distancia.
 - M1: Metástasis a distancia.
- **Clasificación por estadíos según los criterios de la International Union Against Cancer (UICC), 1997⁽⁶²⁾:**

Tabla 2.16. Clasificación de la UICC 1976

ESTADIO	CLASIFICACIÓN		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T1,2,3	N2	M0
	T1,2,3,4	N0,1,2,3	M1

En oncología de cabeza y cuello se considera enfermedad localizada aquellos tumores T1-2 N0, considerándose estadiaje PRECOZ estadíos I y II; estadío AVANZADO se define como T1-2 N1-2-3, T3-4 cualquier N, es decir, estadíos III y IV^(54,63).

Muchos autores reportan la necesidad de un sistema de clasificación del pronóstico basado en el sistema TNM para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello para conseguir una agrupación de los pacientes en grupos homogéneos dentro de la heterogeneidad de los mismos. En el trabajo de Hall⁽⁶⁴⁾, proponen un nuevo sistema utilizando el TNM, agrupando el estadío T y algunos N. Reportan que los estados N1 y N2a tienen supervivencias similares y proponen que debería modificarse mediante la combinación del N1 y N2a en N LIMITADO y el N2b, N2c y N3 en N EXTENSO. La supervivencia era estadísticamente diferente en el grupo de pacientes revisados⁽⁶⁴⁾.

El cáncer de cavidad oral y orofaringe y en general el cáncer de cabeza y cuello se asocia, en estadíos avanzados con un peor pronóstico que en estadíos precoces⁽⁹⁶⁾.

En el estudio de Gujirathi⁽⁶⁵⁾ en el que analiza 106 casos de lengua oral vemos reflejado en la tabla 2.17. los estadíos del diagnóstico y la supervivencia a los 2 y 5 años. Del grupo de estudio, había un mayor número de pacientes en estadíos precoces, aunque discretamente por encima del estadío avanzado. La supervivencia global a los cinco años era del 42%.

Tabla 2.17. Gujirathi 106 casos de lengua oral⁽⁶⁵⁾.

	N	EDAD		SEXO		HÁBITOS
		I	II	Hombres	Mujeres	TÓXICOS
CASOS ESTADIO CLINICO	106	64 (24-92)		65 (61.3%)	41 (38.6%)	66 (62.2%)
	28 (26.4%)	35 (33%)	17 (16%)	26 (24.5%)		
EVOLUCIÓN DE LA CLINICA	CLINICA DE PRESENTACION					
5 meses (1-24)	Dolor 60%	Ulceración 40%	Lesión exofítica 40%	Leucoplasia 18%	Masa cervical 9%	
GRADO HISTOLOGICO	Bien Diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobrememente diferenciado	
	43%		48%		9%	
SUPERVIVENCIA	DOS AÑOS			CINCO AÑOS		
	Estadio I	81%	Estadio I	64%		
	Estadio II	65%	Estadio II	46%		
	Estadio III	60%	Estadio III	42%		
	Estadio IV	29%	Estadio IV	16%		

Ribeiro y col. , establecen la supervivencia global a los 5 años de 110 casos de cáncer de lengua y suelo de boca del 33%. La supervivencia por el TNM fue del 64.4% en estadio I, 67.5% en estadio II, 28.9% en estadio III y del 13.1% en el estadio IV⁽⁶⁶⁾.

En el estudio de Hocwald⁽⁶⁷⁾, reportan 78 casos de cáncer de glándulas salivares mayores donde la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años era del 65%⁽⁶⁷⁾.

- Búsqueda del cáncer primario (screening)

El significado de la búsqueda de lesiones malignas esta enfatizado por el hecho que muchos artículos advierten que la mayoría de cáncer oral hubiera podido ser detectado varios meses antes con una exploración dental adecuada. Esta premisa que ha sido ampliamente aceptada, no se ha podido demostrar mediante estudios rutinarios en busca de cáncer de cabeza y cuello. De todos modos queda en duda la recomendación de dicha exploración en pacientes asintomáticos⁽²⁴⁾.

La búsqueda del cáncer primario se realiza más fácilmente por la inspección de los sitios donde aparece el 90% de los cánceres de boca (suelo de la boca, bordes laterales de la lengua y paladar blando). Los miembros de la familia del paciente con cáncer de boca también están en alto riesgo y deberían, en consecuencia, ser examinados con mayor frecuencia⁽²¹⁾.

El cáncer de cabeza y cuello es una enfermedad crónica, de pacientes entre la quinta y sexta década de la vida. El procedimiento de screening más ampliamente aceptado es la citología exfoliativa oral, pero ocasiona un elevado número de casos falsos negativos, y no se ha encontrado en esta técnica ningún beneficio en aquellos pacientes de riesgo elevado. Otro método utilizado ha sido la tinción con azul de

toluidina de la mucosa aéreo-digestiva. El azul de toluidina es una tinción nuclear metacromática que se adhiere al epitelio displásico y canceroso. Es una técnica barata y fácil de hacer. De todos modos la exploración física estandarizada es la mejor manera para detectar lesiones del tracto aéreo-digestivo superior⁽²⁴⁾.

Tumores sincrónicos se definen como tumores malignos que se presentan dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico del tumor índice; un tumor metacrónico es aquel que se presenta pasados los 6 meses del diagnóstico del tumor índice⁽⁶⁸⁾. En el estudio de Kuriakose y col.⁽⁶⁸⁾, revisaron 2964 pacientes tratados por carcinomas escamosos de cabeza y cuello, y encontraron 42 pacientes afectados de tumores sincrónicos de cabeza y cuello y pulmón, que representa el 1,41% de la muestra. La mayoría de ellos presentaban tumores de laringe (74%) seguidos por los de cavidad oral (11%) y el resto repartidos entre la oro e hipofaringe⁽⁶⁸⁾.

En una serie de Mak-Kregar⁽⁶⁹⁾ encontraron que el porcentaje de tumores metacrónicos primarios alcanzaba el 28%, a pesar que la estimación global de tumores metacrónicos oscila entre el 15-21%, la mayoría de ellos localizados a nivel de cabeza y cuello. Estos autores inciden en el hecho de que la preferencia de tratamiento de estos tumores con radioterapia externa puede llegar a alcanzar un mejor control de los posibles tumores metacrónicos de esta área. Asimismo sugieren que el control local de la enfermedad mejora con el Iridio radiactivo, pero éste no controla los tumores metacrónicos y no da diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a los 5 años⁽⁶⁹⁾.

Localización de la lesión

La lengua es la localización más frecuente del cáncer oral entre la población occidental. Sin embargo en algunos países la localización varía debido a diferentes hábitos. Por ejemplo, el cáncer faríngeo en el Sudeste Asiático y el cáncer de mucosa yugal en la India, son las localizaciones más frecuentes⁽²⁰⁾.

Por lo tanto el cáncer de lengua representa más del 25% (de los cuales el 53% ocurren en los dos tercios anteriores, y el 47% en la base de la lengua), seguido por la orofaringe con el 23%⁽²⁰⁾.

La visibilidad de la lesión es considerada por algunos autores como un factor importante en el estadio tumoral en el momento del diagnóstico. El hecho de que una lesión sea más visible a la simple inspección médica favorece su diagnóstico en estadios precoces, mientras que una lesión oculta aumenta el riesgo de sufrir tumores en mayor estadio clínico⁽⁷⁰⁾.

Diseminación del tumor

- **Invasión y metástasis**

El desarrollo fetal y la cicatrización requieren un comportamiento celular epitelial normal de adhesión y migración celular, pero la invasión de la membrana basal y la vascularización subyacente y los canales linfáticos es diferente del orden en el comportamiento celular visto en las lesiones malignas. La membrana basal contiene colágeno tipo IV, laminina y proteoglicanos y su rotura es esencial como parte del proceso de invasión. La rotura de la membrana basal implica un número de hidrolasas incluyendo la uroquinasa y varias colagenasas⁽⁷¹⁾.

Uroquinasa

El activador del plasminógeno tipo uroquinasa controla la síntesis de plasmina del plasminógeno zimógeno. La plasmina, una proteasa sérica, actúa en la membrana basal de dos maneras. Es capaz de degradar la laminina, un componente de la membrana basal, y también activa las colagenasas tipo IV, contribuyendo posteriormente a la rotura de la membrana basal. El activador del plasminógeno tipo uroquinasa se produce en las células del carcinoma escamoso cutáneo y oral y ha sido asociado a carcinomas pobremente diferenciados. La importancia de la uroquinasa en la invasión de las células tumorales se ha sugerido por la capacidad de los anticuerpos anti-uroquinasa de bloquear la migración de las células del cáncer oral a través de filtros in vitro⁽⁷¹⁾.

Colagenasas

La familia de las colagenasas es un grupo de metaloproteinasas (MMP) que demuestran varias actividades. La MMP-2 y la MMP-9 son colagenasas tipo IV; otros miembros de esta familia muestran actividad colagenasa tipo I. Un subgrupo de esta familia de enzimas son las estromolisinas, las cuales muestran actividad frente a varios componentes de la membrana basal.

- **Colagenasa tipo IV.** La presencia de MMP-9 en los carcinomas de cabeza y cuello incluye la presencia del mRNA de la proteína MMP-9 en los carcinomas de cavidad oral. Un inhibidor de la MMP-9, la TIMP-2, puede bloquear la invasión celular in vitro. La MMP-2 presenta también la capacidad de degradar la colagenasa tipo IV; esta enzima se sintetiza en las células estromales peritumorales.
- **Colagenasa tipo I.** Además de presentar la capacidad para invadir la membrana basal, las células tumorales requieren la capacidad para degradar el colágeno fibrilar, el cual forma la matriz extracelular del espacio intersticial. La presencia del

mARN de la colagenasa tipo I se ha encontrado en el 80% de los carcinomas de cabeza y cuello, pero raramente en la mucosa normal.

- Estromolisinas. La familia de las estromolisinas muestran una actividad solapada con las metaloproteínas, con una amplia actividad frente a los componentes de la membrana basal. La MMP-3 también llamada estromolisina-1, puede degradar el colágeno tipo IV, la laminina, los proteoglicanos y la fibronectina y puede también activar la procolagenasa. La estromolisina-2 se ha encontrado en más del 50% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La estromolisina-3 se encuentra en el 95% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, su expresión queda confinada a las células estromales peritumorales; tumores con una mayor expresión del mARN de esta estromolisina muestran un incremento de la invasión local⁽⁷¹⁾.

c-erbB-2

La c-erbB-2 es una proteína de la membrana que parece estar ligada al potencial metastásico. Esta proteína muestra también una actividad tirosin-quinasa que sugiere un papel en la comunicación intracelular; promueve la adhesión múltiple y los pasos de la invasión de la cascada metastásica⁽⁷¹⁾.

Varios estudios, como el de Xia y col., han relacionado la correlación inversa entre la expresión del c-erbB-2 en el carcinoma de células escamosa de cavidad oral y la supervivencia. En este mismo estudio se muestra una correlación con positividad nodal y enfermedad metastásica⁽⁷¹⁾.

El carcinoma escamoso oral se disemina principalmente a nivel local y seguido por diseminación linfática regional. La diseminación hematogena ocurre raramente, siendo cifrada por algunos autores en el 10%^(12,20,72).

- Extensión local.

La diseminación local del cáncer oral depende de la localización del tumor. El músculo es fácilmente invadido. El periostio ofrece una buena barrera anatómica, pero eventualmente se encuentra también afectado. Obviamente, las características biológicas desconocidas de los tumores, que determinan la agresividad del mismo son factores determinantes mayores⁽²⁰⁾. Factores evidenciados de la extensión local del tumor que empeoran el pronóstico del cáncer oral son un grosor tumoral mayor de 4mm. y la evidencia de invasión perineural. Dequanter y col.⁽⁷³⁾, estudiaron 136 pacientes con tumores de lengua móvil T1 y T2. Encontraron que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años era del 67% en los T1 mientras que en

los T2 era del 28%; a los 5 años del 59% para los T1 y del 26% para los T2^(65,73). La recurrencia locoregional se encuentra con mayor frecuencia dentro de los 2 primeros años a partir del diagnóstico⁽⁶⁵⁾. El 80% de pacientes afectados de recidiva mueren debido a la enfermedad a pesar del tratamiento quirúrgico agresivo de rescate⁽⁶⁵⁾.

En un estudio de Po Wing Yuen y col.⁽⁷⁴⁾, analizaron el grosor tumoral de 72 piezas de glosectomía de carcinomas escamosos de lengua, estadios T1 y T2. Encontraron que tumores con grosor de menos de 3mm presentaban un 8% de metástasis nodales, 0% de recurrencia y 100% de supervivencia a los 5 años; en tumores entre 3 y 9 mm, un 44% de metástasis nodales, 7% de recurrencia y 76% de supervivencia a los 5 años; y en tumores con grosor mayor de 9 mm, un 53% de metástasis nodales, 24% de recurrencia y 66% de supervivencia a los 5 años⁽⁷⁴⁾.

- **Diseminación linfática.**

Es la más importante así como la vía más frecuente de diseminación del cáncer oral. Las células tumorales envuelven los canales y ganglios linfáticos mediante embolización. Cuando los ganglios linfáticos son invadidos, son gradualmente reemplazados por tejido tumoral y pueden llegar a tener un tamaño considerable e induración. Inicialmente los ganglios afectados son móviles, pero a medida que se produce rotura capsular de los mismos, se fijan a estructuras vitales. La infección del tumor primario también puede ocasionar un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, volverse palpables pero no contener cáncer. La frecuencia de la afectación metastásica de los ganglios linfáticos se correlaciona con el tamaño y el grado de diferenciación del tumor primario. La diseminación linfática de los tumores orales ocurre en general de una manera ordenada, en primer lugar se afecta los ganglios cervicales más altos, seguidos por los medios y por último la cadena cervical baja. Cerca del 50% del cáncer oral presenta metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico o en el seguimiento. La decisión de tratar la región cervical junto con el tumor primario debe ser cuidadosa. En caso de no tratarlo, el seguimiento debe ser muy cercano. La incidencia de ganglios positivos en vaciamientos cervicales electivos es del orden del 40 al 50% en el cáncer de suelo de boca, 25-54% en la lengua oral, y del 19% en la encía⁽²⁰⁾.

El nivel de afectación ganglionar ipsilateral se ha postulado como el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer oral a los que se les había realizado cirugía ganglionar⁽⁷⁶⁾. También se observó una disminución en la supervivencia en aquellos pacientes con afectación ganglionar contralateral⁽⁷⁶⁾.

En el estudio de Woolgar⁽¹⁸⁾ encontraron una diferencia importante entre la presencia de metástasis cervicales respecto al sexo. Los pacientes varones presentaban una

mayor incidencia de MTT cervicales que las mujeres. Esta diferencia no se encontró respecto a la edad de los enfermos. Las MTT ganglionares estaban también relacionadas con la T del tumor primario así como de su patrón histológico pero no existían diferencias entre la presencia de MTT cervicales con respecto a la localización de la lesión⁽¹⁸⁾. Pacientes con estadíos iniciales recidivan con más frecuencia en el cuello, mientras que aquellos con enfermedad avanzada lo hacen a nivel local y regional. Por lo tanto algunos autores recomiendan un vaciamiento cervical profiláctico en casos de estadíos iniciales⁽⁶⁵⁾.

En los cánceres de glándulas salivares mayores se consideran factores de mal pronóstico la invasión peineural, la positividad ganglionar y los tumores de alto grado o bien los tumores adenoides quísticos⁽⁶⁷⁾. En el estudio de Hocwald encontraron un 20% de tumores adenoides quísticos, un 47% de todos los cánceres eran de alto grado, la invasión perineural se detectó en el 25%, y el 19% de los casos presentaban metástasis ganglionares. La presencia de adenopatías cervicales positivas se asociaba de manera significativa con una peor supervivencia libre de enfermedad⁽⁶⁷⁾.

Otro aspecto son las recurrencias de los cánceres orales a nivel ganglionar. En un estudio de Kowalski⁽⁷⁵⁾, analizaron la respuesta al tratamiento de rescate de las recidivas ganglionares. Encontraron que si se producía una recidiva ganglionar pasados 6 meses en cuellos en los que se había realizado una cirugía ganglionar previamente, presentaban una alta probabilidad de muerte por la enfermedad. Concluyen que pacientes con recidiva ganglionar presentan un pobre pronóstico a pesar de la cirugía de rescate⁽⁷⁵⁾.

- **Diseminación hematológica.**

La diseminación hematológica en los carcinomas de cabeza y cuello es poco frecuente. La frecuencia de metástasis a distancia en tumores de cabeza y cuello oscila entre un 11 y un 14% dependiendo de las series consultadas. La mayoría de estos casos presentaban tumores avanzados. La localización más frecuente de las metástasis fueron los pulmones, hueso e hígado.

- **Metástasis a la cavidad oral.**

Éstas son muy poco frecuentes. El cáncer de mama es el tumor más frecuente, y la localización de la metástasis más frecuentemente localizada es la mandíbula⁽²⁰⁾. Nosotros hemos visto un caso de un carcinoma de células claras renales con metástasis al paladar duro siendo ésta la primera manifestación del tumor.

Estadío en el diagnóstico y supervivencia

Los índices de supervivencia en el cáncer oral dependen de varios factores: el estadio de la enfermedad, la localización del tumor primario (en general, cuanto más posterior es la localización, peor el pronóstico), la efectividad del primer tratamiento, el índice de Karnofsky y el tipo histológico del tumor. El estado general del paciente (sobre todo el hábito enólico y tabáquico) y la predisposición a múltiples lesiones orales se consideran importantes factores pronósticos secundarios⁽²⁰⁾.

Los índices de supervivencia son expresados de diferentes maneras: la *ratio observada*, que se basa en la proporción de pacientes vivos en el período de tiempo tras el diagnóstico, y la *ratio relativa*, que ajusta las ratios de supervivencia del cáncer, teniendo en cuenta las muertes por otras causas⁽²⁰⁾.

Dequanter y col.⁽⁷³⁾, estudiaron 136 pacientes con tumores de lengua móvil T1 y T2. Encontraron que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años era del 67% en los T1 mientras que en los T2 era del 28%; a los 5 años del 59% para los T1 y del 26% para los T2⁽⁷³⁾.

- Causa de muerte

La causa más frecuente de muerte secundaria a un tumor incontrolado es la infección (septicemia o neumonía). La infección se produce a través de dos vías: invasión directa de microorganismos que entran a través de úlceras producidas por el tumor; y la falta de defensas derivadas de una ingesta insuficiente o por la anorexia resultante del tumor, dando lugar a anemia y caquexia. Algunos pacientes fallecen por el sangrado masivo que produce la erosión por parte del tumor de vasos sanguíneos. En un estudio de causa de muerte de pacientes con cáncer de cabeza y cuello realizado en el M.D. Anderson Cancer Center, 46% murieron por infección y 13% por hemorragia masiva⁽²⁰⁾.

La hipercalcemia es inusual en cáncer de cabeza y cuello, pero puede ocurrir en estadios avanzados. Indica un mal pronóstico desencadenando problemas gastrointestinales, confusión y deshidratación, de muy difícil manejo. El fallo de otros órganos por la presencia de metástasis en los mismos es infrecuente, aunque probablemente ocurre en el 10% de pacientes con cáncer de cabeza y cuello⁽²⁰⁾.

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan un alto riesgo de padecer segundos primarios. El porcentaje de aparición de segundos primarios oscila entre el 12-27%, dependiendo de la localización del primer tumor⁽²⁰⁾.

- Screening para segundos tumores

Pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen una susceptibilidad conocida a sufrir segundas neoplasias en el área expuesta al tabaco, es decir, esófago, pulmón, y resto del tracto aéreo-digestivo superior. La ratio se encuentra en un 4% por año. Se han realizado numerosas estrategias para la detección de estas segundas neoplasias. En un estudio prospectivo de Leipzig⁽⁷⁷⁾ en 1985, se encontró un porcentaje de segundas neoplasias del 10% realizándose laringoscopia indirecta, esofagoscopia y broncoscopia a todos los pacientes. Generalmente estos tumores se encuentran en un estadio precoz y son más sensibles al tratamiento^(24,77). Hiroyasu Ima y colaboradores presentaron un trabajo en 1994⁽⁷⁸⁾ de 101 pacientes varones afectos de cáncer oral y otros 26 con cáncer de orofaringe. Se les practicó un screening endoscópico en busca de segundas neoplasias en esófago, estómago y duodeno; seguidamente se les aplicaba una solución de 10ml al 2% de tinción de lugol. Las lesiones, tras la aplicación del lugol, se teñían de un color verde-marrón, otras lesiones no se teñían. Mediante esta técnica encontraron 8 pacientes con cáncer de esófago concomitante. Establecen la incidencia de cáncer de esófago sucesivo el doble de alta (10 de 223; 4,5%) en aquellos pacientes que habían padecido cáncer de orofaringe que en aquellos con cáncer de cavidad oral (31 de 1539; 2,9%)⁽⁷⁸⁾.

En otro estudio publicado en 1997 de Deleyannis⁽⁷⁹⁾, estudiaba una cohorte de 5180 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pertenecientes al registro de tumores del centro. Los casos fueron seguidos por un período de 15 años para determinar el riesgo de presentar cáncer de pulmón. Una muestra de 522 pacientes fue entrevistada para conocer su consumo de tabaco. Del total del grupo de 5180 pacientes desarrollaron cáncer de pulmón 356 (6.9%). Dado que las recurrencias o MTT del cáncer de cabeza y cuello se diagnostican casi siempre en los 3 primeros años del diagnóstico, los autores, a fin de no confundir posibles primarios pulmonares de las MTT, sólo consideraban primarios pulmonares los que se diagnosticaban pasados los 3 años del diagnóstico inicial. La incidencia anual media de cáncer de pulmón fue del 1.4%. El riesgo de padecer cáncer de pulmón se incrementaba significativamente al aumentar la edad del diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes varones presentaban mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que las mujeres (RR=1.56; IC=1.18 a 2.03). Respecto al consumo de tabaco, los varones fumaban más que las mujeres (p<0.0001); el menor índice de cáncer de pulmón fue en aquellos casos con menor consumo de tabaco⁽⁷⁹⁾.

En la serie de Kuriakose⁽⁶⁸⁾, de 2964 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, encontraron una incidencia de cáncer de pulmón del 5%. De éstos el 31% se

presentaron como tumores sincrónicos respecto al tumor índice, con el 64% de ellos diagnosticados simultáneamente⁽⁶⁸⁾.

Por último la incidencia de segundos tumores en el área de cabeza y cuello se ha asociado al consumo de tabaco y alcohol y la ingesta de vegetales tras el diagnóstico de la enfermedad⁽⁸⁰⁾.

2.3.1.2. Demora del diagnóstico:

El período de evolución de la clínica se define como el tiempo transcurrido desde la aparición de los signos y/o síntomas atribuidos al cáncer hasta el estadiaje del tumor por parte del otorrinolaringólogo. La definición de demora del diagnóstico varía según el autor consultado. Kowalski y col.⁽⁷⁰⁾ consideran demora del diagnóstico cuando el tiempo de evolución de la clínica antes del diagnóstico excede la media del grupo estudiado. En el estudio de Rubright de 53 casos encontraron una media de demora de 5,38 meses, aunque no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la demora y el estadio de la enfermedad, ni la localización del tumor, ni el estado de la dentición o el sexo⁽⁵⁴⁾. Tampoco Kowalski encontró una asociación entre el período de evolución de la sintomatología y el estadio de la enfermedad⁽⁷⁰⁾. En contraposición, Kaufman reporta una asociación entre un menor período de evolución de la clínica y el diagnóstico, con un mayor estadio tumoral⁽⁸¹⁾.

En el trabajo de Verham y col.⁽⁶³⁾ se determinan las causas de la demora del diagnóstico analizando los retrasos de diagnósticos debido a procesos administrativos. Diferenciaron los casos con enfermedad precoz y avanzada: el tiempo medio de evolución de la sintomatología en los tumores en estadio precoz fue de 6,1 meses (n=47, rango=0,5-30), y para la enfermedad avanzada la media de la demora fue de 4,6 meses (n=76, rango 0-24). De todos modos estos datos no fueron estadísticamente significativos. El mayor potencial para mejorar el diagnóstico temprano parece recaer sobre la mejora de la educación del público en general y del médico generalista. Cabe insistir en la importancia que debe prestarse a la mínima presencia de síntomas otorrinolaringológicos en pacientes de riesgo. No se estableció relación entre el estadio de diagnóstico y la duración de la sintomatología y por lo tanto no se puede concluir que la enfermedad avanzada no sea consecuencia de retraso del diagnóstico. Sólo 28% de pacientes en estadio III/IV tenían síntomas durante más de 3 meses. El 53% de pacientes en estadio III/IV la clínica era menor a 3 meses. Por tanto, muchos tumores de cabeza y cuello pueden crecer, desarrollarse y avanzar antes de dar clínica. Un cáncer avanzado con poco tiempo de evolución de la clínica se puede considerar un tumor biológicamente muy agresivo⁽⁶³⁾. Estos casos sólo podrían detectarse en estadios iniciales en caso de realizarse un screening en

pacientes asintomáticos. Cánceres con comportamiento agresivo desde el inicio se desarrollan rápidamente en enfermedad avanzada y tienen peor pronóstico, por lo que el beneficio del diagnóstico temprano no es apreciable. Sólo el 28% de pacientes con enfermedad avanzada cuya clínica de evolución era mayor a 3 meses pueden beneficiarse del diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico⁽⁶³⁾.

El análisis de la demora del diagnóstico varía según las series. En el estudio de Kowalski, los pacientes con demora del diagnóstico, en el 58,3% de los casos se debía al propio descuido del paciente, un 5,7% a una incorrecta valoración médica, en el 3,3% por un manejo incorrecto del dentista⁽⁷⁰⁾.

2.3.2. Genéticos

2.3.2.1. Susceptibilidad genética:

Podríamos considerar que la estrategia más efectiva para mejorar el screening debería centrarse en la identificación de individuos con aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad. Los factores de susceptibilidad se pueden agrupar en diferentes categorías que incluyen polimorfismos genéticos que conciernen a enzimas metabolizadoras de carcinógenos, características hereditarias asociadas a la raza y al sexo, fenotipos HLA, síndromes familiares cancerosos, así como alteraciones en la reparación del ADN⁽²⁴⁾.

Datos recientes del National Cancer Institute (EE.UU.) revelan que la incidencia del cáncer de faringe entre la población Afro-Americana masculina ha ido aumentando a un ritmo del 6% por año desde 1973. Debería, por tanto, reconocerse que diferentes grupos étnicos y raciales de población pueden diferir en su capacidad para metabolizar carcinógenos, y esto puede contribuir en la incidencia de la enfermedad⁽²⁴⁾.

Es posible que la información más completa de la susceptibilidad del huésped resida en el concepto de la reparación del ADN dañado. Estos individuos con deficiencias en la capacidad de reparación del ADN dañado, deberían presentar un mayor riesgo para desarrollar enfermedades inducidas por el tabaco. Existen evidencias que esta alteración en la reparación del ADN juega un papel importante en el cáncer de cabeza y cuello. La evidencia más clara viene de la comprensión de los síndromes con fragilidad cromosómica. Estos incluyen el Xeroderma pigmentosum, la anemia de Fanconi, la ataxia y telangiectasia, todos ellos asociados con el cáncer de cavidad oral (3). Se está estudiando el papel de las alteraciones del ADN que pueden detectarse en el recuento de sangre periférica. Los linfocitos obtenidos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello expresan un incremento en la fragilidad cromosómica a clastogenos (clastogens) in vitro comparado con controles cruzados de sexo y edad. Además, estos pacientes que expresan mayor sensibilidad son individuos con mayor predisposición de padecer segundas neoplasias⁽²⁴⁾.

Otros marcadores genéticos relevantes pueden incluir la inducción del sistema enzimático del citocromo p450⁽²⁴⁾.

2.3.2.2. Oncogenes y genes supresores de tumores

Los oncogenes son genes cuyas proteínas producidas son sobreexpresadas o excesivamente activas debido a una mutación y pueden asociarse con el desarrollo de un tumor⁽⁷¹⁾.

Los genes supresores de tumores son aquellos genes asociados con el desarrollo de un tumor cuando exhiben mutaciones que resultan en una baja expresión o actividad del mismo gen. Estos genes suprimen el desarrollo de tumores; son reguladores importantes del ciclo celular, permitiendo la inhibición de la división celular cuando las condiciones celulares no son apropiadas o cuando se requiere reparación del ADN⁽⁷¹⁾. Un método utilizado para la detección de deleciones del gen supresor de tumores es la pérdida de heterociguidad en un segmento del genoma. Cuando se detecta una pérdida de material genético en el tejido tumoral pero no en el tejido sano del mismo individuo, se sospecha que el segmento perdido puede conducir un gen supresor de tumores. La pérdida de múltiples áreas del genoma se ha correlacionado con recurrencias precoces y mal pronóstico en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello⁽⁷¹⁾.

- Mutaciones del p53

Los genes oncosupresores actúan como neuroreguladores negativos de la proliferación celular. Su inactivación por deleción o mutación hace que se pierda la función, y la proliferación celular sea irrefrenable. Entre los ejemplos notables de genes supresores de tumores se encuentra el p53. El gen supresor de tumores p53 ha recibido una gran atención en la pasada década. Primero como oncogen y posteriormente al ser reconocido como regulador de la función en la transición de G1 a S al controlar un punto clave del ciclo celular. La lesión celular producida por la radioterapia y otros insultos desencadenan la activación del p53 bloqueando el ciclo celular permitiendo la reparación del ADN (o la apoptosis si el daño celular es severo)⁽⁷¹⁾.

Las mutaciones puntuales en el p53 ocasionan una mayor estabilidad de la proteína p53 mutante que se detecta por tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra dicha proteína. Las mutaciones en el p53 se verifican por expresión secuencial directa del ADN del p53 amplificado por PCR^(71,82).

La mutación del gen p53 es la alteración genética encontrada con más frecuencia en el cáncer humano. Se ha identificado en el cáncer colorrectal, carcinomas de pulmón, de mama, de ovario, leucemia, y en el cáncer de cabeza y cuello. El porcentaje de detección de la mutación del p53 en el cáncer de cabeza y cuello varía dependiendo de las series, y oscila desde un 35% hasta un 80%^(53,71,83,84). Pacientes con el síndrome de Li-Fraumini padecen una mutación inherente de un alelo del p53 y presentan un alto riesgo para desarrollar sarcomas, cáncer de mama y otros tumores⁽⁷¹⁾. Mutaciones del p53 pueden ser causadas por un gen resultando una proteína alterada con pérdida de actividades del punto clave del ciclo celular. Otros

mecanismos de disfunción del p53 pueden ser post-traslación como ocurre con la proteína E6 del VPH que ha demostrado la habilidad para bloquear la función del p53 y acelerar la degradación del mismo. La vida media de la proteína p53 es muy corta, por lo que la detección de la misma se considera que es una versión mutada de la misma⁽⁷¹⁾. Tanto la sobreexpresión como la mutación del p53 han sido reportadas en lesiones premalignas, la sobreexpresión es de alrededor un 31-50% y la mutación en un 19%. A pesar de que existe una gran proporción de carcinomas escamosos de cabeza y cuello que presentan alteraciones en la expresión y/o mutaciones del p53, el efecto de esta disfunción en el comportamiento celular no queda bien definido. Esto puede ser debido a la doble función del p53, tanto de regulador de un punto clave del ciclo celular como de un componente de la vía de la apoptosis⁽⁷¹⁾. Aunque la serie de Pande⁽⁸⁴⁾ reporta mediante modelos de regresión logística multivariado, que la sobreexpresión del p53 determina un peor pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con cáncer oral.

La prevalencia de mutaciones del p53 en carcinomas escamosos de cabeza y cuello de individuos sin factores de riesgo es menor del 5%, pero alcanza el 33% en individuos expuestos únicamente al tabaco y hasta el 58% en individuos con exposición al tabaco y alcohol⁽⁷¹⁾.

Otro ámbito de estudio del p53 es en pacientes tratados con radioterapia primaria o de manera coadyuvante; existe una correlación entre mutaciones y un incremento del fallo del control locoregional de la enfermedad. A pesar de que la supervivencia no difería entre grupos, aquellos con fallo locoregional presentaban el 48% de mutaciones del p53 y sólo un 26% en el grupo de pacientes con p53 salvaje⁽⁷¹⁾.

Portugal y col.⁽⁵³⁾, en su trabajo publicado en 1997, estudian la presencia de mutaciones del p53 en 100 pacientes afectados de carcinomas escamosos de cabeza y cuello, 58 de ellos con tumores de la cavidad oral y 42 con tumores de la fosa amigdalina. La incidencia de la expresión del gen p53 mutado fue del 66%; por localizaciones, el 58% de lesiones de la cavidad oral y el 75% de cáncer de fosa amigdalina, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mutación del gen p53 se encontró que presentaba una mayor tendencia a expresarse en aquellos pacientes que habían sido importantes fumadores, así como existía una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de la mutación del p53 y el uso abusivo del alcohol⁽⁵³⁾.

En el estudio de Pande y col.⁽⁸³⁾, detectan la sobreexpresión de la p53 en el 66% de los 105 pacientes afectados de carcinomas escamosos orales. Asimismo determinan que la sobreexpresión del p53 puede ser un factor pronóstico adverso para la supervivencia libre de enfermedad⁽⁸³⁾.

- Expresión del p27

La proteína p27 es un inhibidor de la quinasa ciclin-dependiente (cdk) que ayuda a regular el ciclo celular a nivel de la fase G1-S. Realiza su función a través de la unión con el complejo ciclina E-cdk2 e inhibe su quinasa, deteniendo la división celular. La proteína p27 se expresa generalmente más en células en fase de reposo que en células normales en fase de proliferación. Las mutaciones de la proteína p27 son raras en el cáncer humano, pero su expresión mal regulada suele ser frecuente. La ausencia o un nivel bajo de expresión de p27 se ha demostrado como un factor pronóstico significativo en tumores de otras localizaciones, incluyendo la mama, colon, próstata y el carcinoma gástrico, así como el melanoma. De un estudio de 35 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe se analizó la expresión de la p27 en las muestras, comparado con 15 tejidos sanos de úvula fruto de resecciones parciales de paladar. En el epitelio escamoso sano casi todas las células escamosas, excepto las células basales y suprabasales, mostraban una fuerte expresión de la p27. En células tumorales la expresión de la p27 fue básicamente nuclear, y los resultados se correlacionaron con la supervivencia y el período libre de enfermedad. Por tanto, se subclasificó a los pacientes con cáncer oral en aquellos que presentaban una respuesta desfavorable al tratamiento (los que fallecieron por el tumor, vivos con recurrencia, o tenían metástasis en el momento del seguimiento) y los que presentaban una repuesta favorable al tratamiento (pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad en el momento del seguimiento, o bien pacientes fallecidos por otras causas). Una baja expresión del p27 se asoció con una respuesta desfavorable al tratamiento (los resultados eran estadísticamente significativos). Así mismo una baja expresión de la p27 se asoció con menor supervivencia y período libre de enfermedad⁽⁸⁵⁾.

En el estudio de Kuo y colaboradores⁽⁸⁶⁾ evidenciaron que los cambios en la expresión de la proteína del p27 puede ser un evento precoz en la carcinogénesis en Taiwan. El análisis de Kaplan –Meier demostró que pacientes con tumores p27-positivos tenían una supervivencia global estadísticamente significativa más elevada que en aquellos pacientes p27-negativos en un total de 63 pacientes. El análisis multivariado evidenció que el descenso en la expresión de la proteína p27 era un predictor independiente significativo de pobre supervivencia en pacientes con carcinomas escamosos orales. Estos autores postulan que la expresión de ésta proteína puede servir como un nuevo marcador pronóstico adyuvante putativo para asesorar de manera rutinaria a estos pacientes⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.3. Aberraciones cromosómicas

- Delecciones cromosómicas a nivel del 3p

Las delecciones cromosómicas a nivel del brazo corto del cromosoma 3 han sido reportadas para tumores de pulmón, riñón, mama, cérvix uterino, endometrio, ovario, testículos, cabeza y cuello y cavidad oral. Se han identificado tres regiones que pueden albergar genes supresores de tumores. En el trabajo de Partridge⁽⁸⁷⁾ demuestran que la pérdida de heterocidad a nivel del 3p es un marcador de pobre pronóstico para el cáncer oral debido a la asociación de éste con una reducción del período libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes en estadíos precoces de la enfermedad. La correlación significativa existente entre el número de regiones deleccionadas en 3p y el estadío tumoral es lo suficientemente consistente con el concepto de que la progresiva acumulación de estos hechos genéticos se asocia a un estadío avanzado. En el estudio demuestran que la pérdida de heterocidad en el 3p es un marcador importante de disminución de la supervivencia para estadíos precoces del carcinoma escamoso oral e identifica un subgrupo de pacientes con enfermedad agresiva quienes deberían recibir un tratamiento más radical⁽⁸⁷⁾.

Consultando algunos estudios publicados, concretamente en la zona p24-p25 del cromosoma 3, es donde se encuentra la pérdida de heterocidad en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello⁽⁸⁸⁾. Otros autores⁽⁵⁷⁾ detectan que la mitad de las lesiones analizadas la pérdida de la heterocidad del 3p14,9p21 o ambas se asociaban al desarrollo de cáncer oral⁽⁵⁷⁾.

Otros estudios han relacionado la presencia de heterocidad en otros cromosomas con grupos de bajo y alto riesgo para cáncer oral que afectan a los cromosomas 3p, 4q, 8p, 9p, 11q, 13q y 17p. En los grupos de bajo y alto riesgo el riesgo de desarrollar cáncer era del 2% y cerca del 50%, respectivamente⁽⁵⁷⁾. Comparando la exéresis completa de la lesión con la biópsia de la misma en estos grupos de riesgo, la confirmación molecular de resección completa era altamente relacionada con un riesgo reducido de cáncer oral en los pacientes con alto y moderado riesgo con patrones de heterocidad pero no en pacientes con bajo riesgo⁽⁵⁷⁾.

Estos hallazgos son consistentes con otros que indican que pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el resultado mejora cuando la resección completa está confirmada por estudios moleculares de la pieza quirúrgica⁽⁵⁷⁾.

- Alteraciones del area 9p21

Una región del genoma que aparece alterada con frecuencia en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello es el 9p21. Esta área muestra pérdida de

heterogocidad en cerca del 70% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello y en una proporción similar en lesiones con displasia severa y carcinoma in situ. Esto sugiere que la pérdida de los genes en el 9p21 es una alteración molecular muy precoz en la carcinogénesis. Los genes que se consideran pueden estar involucrados son los genes supresores de tumores putativos p16/MTS1/CDKN2. Esta proteína actúa como un inhibidor de la interacción de la ciclina D-CDK y la proteína Rb, que controlan indirectamente la progresión del ciclo celular. Se ha visto que el gen actúa bloqueando la entrada de fase-S e inhibe la proliferación in vitro e in vivo. La expresión baja o bien la mutación del p16 se ha sugerido que permite el crecimiento celular descontrolado al eliminar esta inhibición⁽⁷¹⁾.

Se ha sugerido la correlación entre la delección del 9p21 y el comportamiento clínico de los tumores. La delección del 9p se ha asociado a un peor pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda así como un comportamiento agresivo en el cáncer de vejiga. En los carcinomas escamosos de cabeza y cuello la pérdida de heterogocidad del 9p21 se ha correlacionado con un incremento de la tasa de recurrencia⁽⁷¹⁾.

- bcl-2

El bcl-2 fue identificado inicialmente como un oncogen putativo en linfomas foliculares. Posteriormente se implicó como el gen más importante en la regulación de la apoptosis. Actúa como un regulador negativo de la misma a través de dos mecanismos. Muestra la capacidad de prolongar la supervivencia de las células que no están en el ciclo celular, así como previene la apoptosis de las células que están en ciclo⁽⁷¹⁾.

La sobreexpresión de la proteína bcl-2 medida mediante inmunohistoquímica se ha correlacionado con un incremento de paquetes fumados/año, nueve de diez pacientes no fumadores eran negativos para el bcl-2⁽⁷¹⁾.

- Amplificación de la ciclina D1 y delección del p16 (MTS1/CDK4I)

La ciclina D1 regula el ciclo celular y está localizada en el cromosoma 11q13. Se encuentra amplificada en muchos tumores humanos incluyendo el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. La amplificación o sobreexpresión de la ciclina D1 se ha asociado a un peor pronóstico. La delección del gen p16, localizado en el 9p21, también ha sido observado en un elevado número de carcinomas escamosos de cabeza y cuello⁽⁸⁹⁾. Namazie y col.⁽⁸⁹⁾, detectaron mediante hibridación in situ por fluorescencia, la pérdida de expresión del gen p16 y la amplificación de la ciclina D1 en 103 muestras con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Estos autores encontraron que la amplificación de la ciclina D1 presentaba una asociación

estadísticamente significativa con las recidivas, metástasis a distancia y la supervivencia a los 36 meses. Existía también una asociación significativa entre la delección del gen p16 y el desarrollo de metástasis a distancia. La amplificación de la ciclina D1 y la delección p16 juntas auguran un peor pronóstico que cualquiera de las otras anomalías encontradas en el cáncer de cabeza y cuello⁽⁸⁹⁾.

2.3.3. Viricos

2.3.3.1. Virus papiloma humano

Pronóstico del cáncer oral en pacientes VPH+

Algunos autores han sugerido que la presencia del VPH además de ser un agente causal podría predecir la severidad de la enfermedad y el resultado clínico. La mayoría de estudios sugieren que la ausencia (o la incapacidad para detectar) del ADN del VPH en los tumores les confiere un peor pronóstico que en aquellos casos en los que se detecta cualquier tipo de VPH⁽⁹⁰⁾.

En el estudio de Schwartz y col.⁽⁹⁰⁾, detectaron el ADN del VPH 16 en el 15,1% de cánceres orales primarios, y que estos pacientes presentaban una reducción de la mortalidad en general comparado con aquellos pacientes VPH 16-, una vez ajustados las variables según la edad, estadio, tratamiento, tabaco, alcohol, educación y otras enfermedades asociadas. Por tanto consideran que la positividad del VPH 16 era un factor independientemente asociado a un buen pronóstico en pacientes con cáncer oral⁽⁹⁰⁾.

En el estudio de Gillison⁽⁴⁷⁾ determina tras analizar 253 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en los que había 60 casos con cáncer de orofaringe, detectan el VPH+ en el 55% de ellos (tabla 2.18.), siendo esta localización la que se asocia con más frecuencia a la detección del VPH. En el estudio de Mork⁽⁴⁹⁾ determinaron que el riesgo de tener un cáncer de cabeza y cuello que contuviera VPH 16 en pacientes seropositivos del VPH16 era significativamente elevado (odds ratio 37.5) mientras que el riesgo de detectar el genoma vírico era menor en aquellos casos no portadores (odds ratio: 2.1)^(47,49). Otras localizaciones de cabeza y cuello se encuentran también en la tabla 3.4.a. Estos autores destacan que pacientes con cáncer de cabeza y cuello VPH+ tienen una mejoría significativa del intervalo libre de enfermedad comparado con aquellos VPH-⁽⁴⁷⁾. Esta asociación permanece inexplicada aunque sugieren que la menor exposición de pacientes VPH+ al tabaco y al alcohol, ocasiona una menor probabilidad de desarrollar un campo de cancerización muy representativo en tumores de VADS. Pacientes con estos tumores pueden tener menos susceptibilidad a desarrollar cánceres sincrónicos o metacrónicos en pulmón,

esófago y cualquier otra localización de cabeza y cuello que podría afectar adversamente la supervivencia a largo término⁽⁴⁷⁾. Respecto a los cánceres de orofaringe VPH+, destacan las localizaciones de paladar y amígdala y el virus encontrado con más frecuencia es el VPH 16. Asimismo, estos carcinomas de orofaringe presentan con más frecuencia una transformación histológica basaloide, una biología tumoral con menor número de mutaciones del p53, una menor asociación con otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, y un mejor curso clínico con aumento de la supervivencia, comparado con el resto de carcinomas escamoso de orofaringe VPH-^(47,49).

Tabla 2.18. Características de la población a estudio con cáncer de cabeza y cuello respecto a su situación VPH⁽⁴⁷⁾.

	TOLTAL n=253		VPH+ n=62		VPH – n=191		ODDS RATIO
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
SEXO							
Hombre	168	(74)	49	(79)	139	(73)	1.0 (referencia)
Mujer	65	(26)	13	(21)	52	(27)	0.71(0.36-1.4)
EDAD							
<60 años	108	(43)	31	(50)	77	(44)	1.0 (referencia)
>60 años	145	(57)	31	(50)	114	(60)	0.67 (0.38-1.2)
EXPOSICION TABACO							
No fumador	33	(13)	9	(15)	24	(13)	1.0 (referencia)
Fumador actual	167	(66)	39	(63)	128	(67)	0.81(0.35-1.9)
Ex fumador	51	(20)	14	(23)	37	(19)	1.0 (0.38-2.7)
No conocido	2	(1)	-	-	2	(1)	-
CONSUMO ALCOHOL							
0	94	(37)	29	(47)	65	(34)	1.0 (referencia)
1-10	79	(31)	16	(26)	63	(33)	0.57 (0.28-1.1)
10-20	39	(15)	10	(15)	29	(15)	0.78 (0.33-1.8)
>20	34	(13)	6	(10)	28	(15)	0.40 (0.18-1.2)
Desconocido	7	(3)	1	(2)	6	(3)	-
LOCALIZACION							
Cavidad oral	84	(33)	10	(16)	74	(39)	1.0 (referencia)
Orofaringe	60	(24)	34	(55)	26	(14)	9.7 (4.2-22)
Hipofaringe	21	(8)	2	(3)	19	(10)	0.78 (0.16-3.8)
Laringe	86	(34)	16	(26)	70	(37)	1.7 (0.72-4.0)
Nasofaringe	2	(1)	0	-	2	(1)	-
P53							
Salvaje	101	(40)	26	(42)	75	(39)	1.0 (referencia)
Mutado	65	(26)	11	(18)	54	(28)	0.59 (0.27-1.3)
No realizado	86	(34)	24	(39)	62	(32)	-

En varios estudios, queda reflejado que el contenido de ADN del VPH es más frecuente en cánceres de amígdala y orofaringe, que otras localizaciones de cabeza y cuello, de hecho, pacientes con historia de cáncer anogenital, tienen 4.3 veces más riesgo de desarrollar cáncer de amígdala que la población general. Cabe explicar que el epitelio escamoso que se encuentra en el anillo de Waldeyer puede ser particularmente susceptible al VPH debido al fácil acceso a las células basales de la mucosa en las criptas amigdalares⁽⁴⁹⁾. Concretamente, los cánceres de orofaringe con detección de VPH positivo pueden formar parte de una enfermedad molecular y

patológicamente distinta, cuya causalidad estaría asociada con la infección del VPH y su marcado mejor pronóstico⁽⁴⁷⁾.

También por localizaciones, la presencia del VPH predecía una mejoría estadística en el pronóstico en los pacientes con cáncer de amígdala, pero este dato no se sostenía en el grupo de pacientes con cáncer de cavidad oral. Existía además una fuerte tendencia hacia un menor consumo de alcohol y tabaco en pacientes VPH+⁽⁵³⁾.

2.3.4. Otros

2.3.4.1. Edad y sexo

La edad es uno de los factores de riesgo que proporciona un mayor riesgo. El cáncer oral es típico de edad avanzada. Cerca del 95% de los pacientes diagnosticados de cáncer oral son mayores de 40 años, y la edad media en el diagnóstico es la sexta década. Este dato es preocupante para los autores norteamericanos porque el 13% de la población americana excede los 65 años de edad. Más de una tercera parte de la población estadounidense excede los 45 años. Allí, la esperanza de vida actualmente oscila sobre los 74 años, y la tasa de muertes ajustadas a la edad es baja⁽²⁰⁾.

La edad avanzada de los pacientes con cáncer oral sugiere que el factor tiempo desarrolla un papel importante, implicando cambios predeterminados en los procesos bioquímicos y biofísicos (nucleares, enzimáticos, metabólicos, inmunológicos) en las células añejas –cambios que pueden verse influenciados por irritantes físicos, químicos, virus, hormonas o nutrientes-. Por lo tanto, la muerte celular programada (apoptosis) puede verse modificada por factores que alteren el crecimiento celular y proteínas supresoras. Obviamente, su sobreexpresión o infraexpresión puede causar el desarrollo de una neoplasia⁽²⁰⁾.

Algunos autores demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo de pacientes con enfermedad localizada o en estadio avanzado, aunque la gran mayoría de autores coinciden que pacientes con estadio avanzado presentaban una mayor proporción de pacientes por encima de 65 años^(54,73).

Muchas series coinciden que la edad de presentación del cáncer de cabeza y cuello se sitúa entre la sexta y séptima década de la vida, y que raramente afecta a jóvenes de menos de 40 años. Los pacientes jóvenes constituyen menos del 5% de casos con cáncer de cabeza y cuello (CCC). En el estudio de Lacy de 1030 pacientes con CCC, diferenciaron los casos según el grupo de edad estableciendo tres grupos: pacientes

jóvenes de < 40 años con el 4% de los casos; edad media (entre 41-64 años) el 55%, edad avanzada (>65 años) con el 41%. El grupo de pacientes jóvenes, comparado con los otros dos grupos, presentaba más pacientes no fumadores, menor co-morbilidad, localización más frecuente en la cavidad oral, y menor afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. Asimismo, los pacientes jóvenes presentaban una supervivencia del 66% a los cinco años, comparado con los de edad media con 52%, y los de edad avanzada con el 37%. Incluso en parámetros como la tasa de recidiva (34%) y la de segundos primarios (17%) fue menor en el grupo de edad joven⁽⁹¹⁾.

El cáncer oral es más frecuente en los hombres que en las mujeres, pero la relación hombre: mujer que en 1950 excedía 6:1, es actualmente alrededor de 2:1. Una posible explicación es el aumento del consumo de tabaco y alcohol entre las mujeres. Además dado que este cáncer está relacionado con la edad, debería notarse que entre la población general mayor de 65 años, las mujeres exceden a los hombres en casi el 50%^(20,65).

La relación existente entre la presencia de enfermedad más avanzada y un sexo en concreto es discutida según algunos autores. Según Rubright, el sexo no se asocia a una mayor proporción de enfermedad avanzada⁽⁵⁴⁾. Mientras que Kowalski y col. encuentran en el sexo varón un factor de riesgo para presentar enfermedad más avanzada y por lo tanto peor pronóstico⁽⁷⁰⁾.

Los pacientes varones presentan también mayor probabilidad de presentar tumores malignos de glándulas salivares mayores. Así mismo, se presentan con un estadio T más avanzado que las mujeres. En el estudio de Hocwald⁽⁶⁷⁾, el 58% de los pacientes varones presentaban un tumor avanzado, frente al 26% en las mujeres. También pacientes con edades más avanzadas, presentaban una mayor incidencia de tumores más agresivos que la gente joven⁽⁶⁷⁾.

2.3.4.2. Sociales

El interés por la calidad de vida de los pacientes tratados por tumores malignos de cabeza y cuello ha experimentado un incremento considerable en las últimas décadas. En el trabajo publicado por de Graeff y col.⁽⁹²⁾ describen de manera prospectiva la calidad de vida antes y después del tratamiento de estos pacientes. Los autores encuentran un deterioro severo de los síntomas físicos y de la actividad de estos pacientes, básicamente atribuido al tratamiento. La mayoría de los valores retornan a la línea basal a los 12 meses de finalizar el tratamiento, encontrando pocos cambios posteriormente. A los 36 meses la actividad física, el gusto, el olfato, la boca seca y la

saliva pegajosa eran todavía significativamente peores, comparados con la línea basal^(12,72,92). La magnitud de estas diferencias era de grado moderado a leve. Se asume a menudo que el cáncer de cabeza y cuello y su tratamiento tiene implicaciones severas en la actividad social. Los autores han encontrado, como otros, que no existen cambios significativos en los valores medios de la actividad social y la escala de contactos sociales. El sexo femenino, el estadio avanzado y los tratamientos combinados presentan mayor deterioro de la actividad social así como más síntomas. Durante los 3 primeros años del tratamiento existía una progresiva mejoría del estado de humor y de la calidad de vida en general⁽⁹²⁾.

También el estado de ánimo de los pacientes y el hecho de vivir solos se ha asociado a una peor supervivencia que aquellos pacientes con mejor humor y viviendo acompañados afectos de cáncer de cabeza y cuello⁽⁹³⁾.

2.3.4.3. Económicos

Como se ha mencionado anteriormente, la razón de mortalidad estandarizada entre las tasas de incidencia media de la población y las tasas correspondientes a las subpoblaciones agrupadas por clase social⁽¹²⁾, encuentran que la razón de mortalidad estandarizada es entre 2 y 3 veces superior en las clases sociales más bajas. Por lo tanto se considera que pertenecer a una clase social baja, se asocia a un peor pronóstico en el cáncer oral⁽¹²⁾.

Se ha postulado que el nivel socio-económico puede también afectar tanto a la incidencia del cáncer oral como a la mortalidad. Algunos autores consideran que una clase social desfavorecida se asocia con más frecuencia a un incremento en los hábitos tóxicos por lo que lleva a un mayor riesgo de cáncer oral así como un empobrecimiento en la supervivencia. También se ha postulado como posibles factores influyentes el patrón dietético y la existencia de predisposiciones genéticas. De todos modos la posibilidad de que sea debido a una difícil accesibilidad a las prestaciones sanitarias que existe en algunos países industrializados, podría ser también una explicación a este pronóstico desfavorable del cáncer oral entre la población culturalmente más desfavorecida^(11,94).

2.3.4.4. Coste económico

Es conocido el alto coste que representan los pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe para las instituciones sanitarias. Funk y colaboradores⁽⁹⁵⁾ realizaron un estudio publicado en 1998 donde el objetivo era identificar características pretratamiento de pacientes con cáncer de cavidad oral y modalidades terapéuticas asociadas a una disminución o bien un incremento del coste del tratamiento durante

cada una de las fases del mismo, así con estos datos, identificar áreas potenciales para la reducción del coste sanitario y mejorar en el momento de repartir los recursos para el manejo de los pacientes con cáncer oral. Según estos autores la mayoría del coste sanitario se debe a la fase terapéutica que representa el 69,3% del coste total de 1 año. El coste del seguimiento es de un 25,6% y los costes pretratamiento son de sólo un 5,1%. Los mejores predictores del coste del tratamiento son el estadio y la modalidad de tratamiento utilizado. La manera más efectiva de reducir los costes sanitarios sería eliminar el uso de tabaco y el abuso de alcohol⁽⁹⁵⁾ y realizar estudios de predisposición genética.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La mortalidad asociada al cáncer oral es muy elevada y representa uno de los tumores con mayor letalidad del organismo. Por lo tanto, el estudio de los factores pronósticos asociados a estos tumores es imperioso, para ayudar a llevar a cabo planes terapéuticos más adecuados en aquellos pacientes identificados como de mayor riesgo. El estudio del pronóstico del cáncer oral, ha presentado mucha controversia y por lo tanto resultados muy dispares en algunos factores clínicos y epidemiológicos estudiados.

Una vez revisado y analizado el estado actual del tema, hemos encontrado un determinado número de variables que se asocian claramente al pronóstico del cáncer oral y otras que quedan más en discusión y con resultados algo contradictorios en la literatura, destacando los aspectos que señalamos a continuación:

La edad es una variable muy estudiada por diferentes autores en lo que respecta al pronóstico. La mayoría de autores coinciden en que los pacientes jóvenes, presentan mejor supervivencia que los de edad avanzada^(20,54,91,97,98). También el sexo femenino se asocia a una mejor supervivencia que lo individuos de sexo masculino^(12,54,70).

Los análisis de los resultados que hacen referencia a la demora del diagnóstico^(63,70,81) y a la presencia de virus del papiloma humano en las muestras biológicas o las determinaciones de los anticuerpos en el suero^(20,47,49,53,91), aportan resultados contradictorios. No existe uniformidad de opiniones en lo que respecta a lo que estas variables puedan influir en el pronóstico de la enfermedad.

Estas discordancias de resultados no ocurren con todos los factores identificados en la literatura. El estadio clínico y la localización del cáncer de cavidad oral y orofaringe son los factores pronósticos más importantes en la supervivencia y la recidiva de estos pacientes. A pesar de que se han propuesto múltiples clasificaciones del estadio clínico, por ahora, sigue siendo la clasificación del TNM la más aceptada para determinar el pronóstico de los pacientes afectos de cáncer oral⁽⁶¹⁾. Los estadios precoces de la enfermedad (estadio clínico I y II) se asocian a mejor pronóstico que los estadios avanzados (III y IV).

La lengua es la localización más frecuentes de los cánceres orales, siendo, también ésta, la localización con mejor pronóstico⁽²⁰⁾. Al ser tumores que se localizan en áreas de la boca, generalmente visibles a la simple inspección física, son lesiones detectables más precozmente⁽⁷⁰⁾. De todos modos, la mortalidad y la evolución de algunos pacientes con cáncer oral son inciertas, y obliga al estudio de otros factores epidemiológicos y clínicos para poder esclarecer el pronóstico de dichos casos.

El papel del tabaco y del alcohol, como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer oral ha sido claramente probado, sin embargo, su implicación en el pronóstico clínico no ha sido suficientemente demostrado en la literatura^(12,23,24,96,98). Aquellas series que analizan la supervivencia de estos pacientes, no describen la persistencia en los hábitos tóxicos ni tabáquico ni alcohólico tras el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer oral.

La importancia de la dieta rica en frutas y verduras, ha quedado suficientemente validada en la literatura, como factor protector para el desarrollo del cáncer oral^(12,28,29,30,31,32,33,34,35,36). Por otro lado, al abordar la revisión del cáncer, nos hemos dado cuenta de que el estudio de éste en otras localizaciones, la dieta ha ido tomando un papel destacado como factor pronóstico en algunos cánceres de nuestra anatomía, hecho que en el cáncer oral no ha sido estudiado. Por lo tanto, nos ha sorprendido por un lado, que al ser la boca la zona de asentamiento del cáncer y por otro, ella misma el órgano más importante y primero en el mecanismo de la deglución y por tanto de la dieta, la asociación entre dieta y cáncer oral no haya sido reflejada como posible factor pronóstico.

El nivel de escolarización ha sido comparado con el grado socio-económico en muchas publicaciones. La implicación de esta variable como pronóstica, no ha sido claramente definida según la literatura consultada. Igualmente ocurre con el tratamiento realizado, en lo que las publicaciones consultadas aportan disparidad de conclusiones. Otras variables como el síntoma debut y la demora del diagnóstico, no han sido ampliamente estudiadas en lo que respecta al cáncer de cavidad oral y/o orofaringe.

Por último, hemos encontrado pocos estudios que hagan referencia a cohortes de pacientes españoles con cáncer oral. Por lo tanto, muchas conclusiones que se extraen de estudios realizados en otros países pueden tener un impacto diferente en

nuestro medio puesto que ciertas costumbres, sobre todo dietéticas y de hábitos tóxicos, pueden diferir significativamente.

4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4. 1. HIPÓTESIS

1. El consumo de tabaco y alcohol antes del diagnóstico ejercen un efecto negativo en el pronóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer de cavidad oral y/u orofaringe.
2. El consumo de tabaco y alcohol tras el diagnóstico y tratamiento, empeora la supervivencia así como puede aumentar la tasa de recidivas en el cáncer oral.
3. La ingesta regular de una dieta rica en vegetales y frutas, se asocia a una mejor supervivencia global y disminuye la tasa de recidivas. La ingesta de frutas y verduras tras el diagnóstico también mejora la supervivencia global así como la tasa de recidivas.
4. La detección del virus del papiloma humano en las muestras biológicas y de anticuerpos contra las proteínas del VPH en el suero de los pacientes afectos, mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer oral.
5. La demora del diagnóstico, representa un retraso en la aplicación del tratamiento y favorece el crecimiento del tumor, aumentando el estadio clínico del diagnóstico. El pronóstico de supervivencia, así como de la recidiva, se ven negativamente afectados por el retraso del diagnóstico y la mayor demora diagnóstica.
6. El estadio clínico precoz es un factor pronóstico en el cáncer oral. Pacientes con estadios clínicos precoces (I y II) presentan menor mortalidad global, menos índice de recidiva y menos muertes por cáncer oral que aquellos pacientes diagnosticados en estadios clínicos avanzados (III y IV).

4. 2. OBJETIVOS

1. Estudiar la prevalencia del diagnóstico del cáncer de cavidad oral y orofaringe en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, hospital de tercer nivel ubicado en el área del Baix Llobregat de Barcelona.
2. Describir las características demográficas de la cohorte a estudio.
3. Describir la supervivencia del cáncer oral en nuestra cohorte de estudio, así como la tasa de recidiva de los tumores y la mortalidad por cáncer oral.
4. Determinar los factores pronósticos del cáncer de cavidad oral y orofaringe:
 - 4.1. Estudiar el impacto en nuestro estudio de los factores pronósticos conocidos como la edad, sexo, localización de la lesión y estadio clínico para este tipo de tumores.
 - 4.2. Describir el papel de la demora del diagnóstico como factor pronóstico en el cáncer oral.
 - 4.3. Estudiar el impacto como nuevo factor pronóstico asociado al cáncer oral de la dieta. Determinar el papel de la ingesta de verduras y frutas antes del diagnóstico de la enfermedad y después de éste como factor pronóstico.
 - 4.4. Determinar el papel pronóstico de las variables tabaco y alcohol antes y después del diagnóstico de la enfermedad.
 - 4.5. Estudiar el impacto como factor pronóstico de la detección del virus del papiloma humano tanto en las muestras biológicas como en el suero de los pacientes de nuestra cohorte a estudio.
 - 4.6. Determinar el papel de otros factores pronósticos estudiados en la literatura médica consultada, con resultados contradictorios: nivel de escolarización de los pacientes, papel del síntoma debut y significado pronóstico de los diferentes tipos de tratamientos empleados.

5. METODOLOGIA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional de cohortes, prospectivo y de base hospitalaria, en el que los casos son pacientes diagnosticados de forma incidente de cáncer de la cavidad oral y orofaringe. El estudio quedó enmarcado en otro trabajo en el que se realizaba un estudio comparativo caso-control en el que los controles eran pacientes ingresados en el hospital por otra causa no oncológica, apareados por frecuencia a los casos según la edad y el sexo. Desde el inicio de la recolección de casos en Noviembre de 1996 hasta la finalización del período de inclusión, en abril de 1999, se han recogido un total de 157 nuevos casos no tratados previamente de tumor maligno de cavidad oral y orofaringe. El seguimiento realizado ha comprendido desde el inicio del estudio hasta el cierre del seguimiento del mismo en julio de 2001, momento en el que se realizaba un nuevo contacto para verificar el estado vital del paciente. Por lo tanto, el periodo mínimo de seguimiento ha sido de 27 meses (2,4 años) y un máximo de 57 meses (4,7 años) (Figura 5.1).

5.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

La población objeto del estudio fueron aquellos pacientes afectos de un cáncer de cavidad oral y/o orofaringe o de glándulas salivares, tratados en la *Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (CSUB; Hospitalet de Llobregat, Barcelona)*.

El ámbito de estudio fueron los servicios de Otorrinolaringología, Cirugía Máxilo-Facial, Cirugía Plástica y Radioterapia de dicho centro hospitalario.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CASOS

El estudio contó con un equipo médico responsable encargado de la identificación de los casos, de la obtención de todas las muestras biológicas, y la investigadora era la encargada de la recolección de todos los datos clínicos y la cumplimentación de los protocolos tanto epidemiológicos, clínicos como oncológicos que se han realizado.

Los casos para el estudio tenían que cumplir los siguientes requisitos:

Estar diagnosticados de cáncer invasor de las siguientes localizaciones según la Clasificación de enfermedades oncológicas (clasificación CIE-9: 141-146):

- 141: lengua

- 142: glándulas salivares mayores
- 143: encía
- 144: suelo de boca
- 145: otras partes no especificadas de la boca
- 146: orofaringe

Ser incidentes, es decir, tenían que ser diagnosticados por primera vez en el hospital.

No haber recibido ningún tratamiento previo ni local ni sistémico. Pacientes con recidivas eran por lo tanto excluidos.

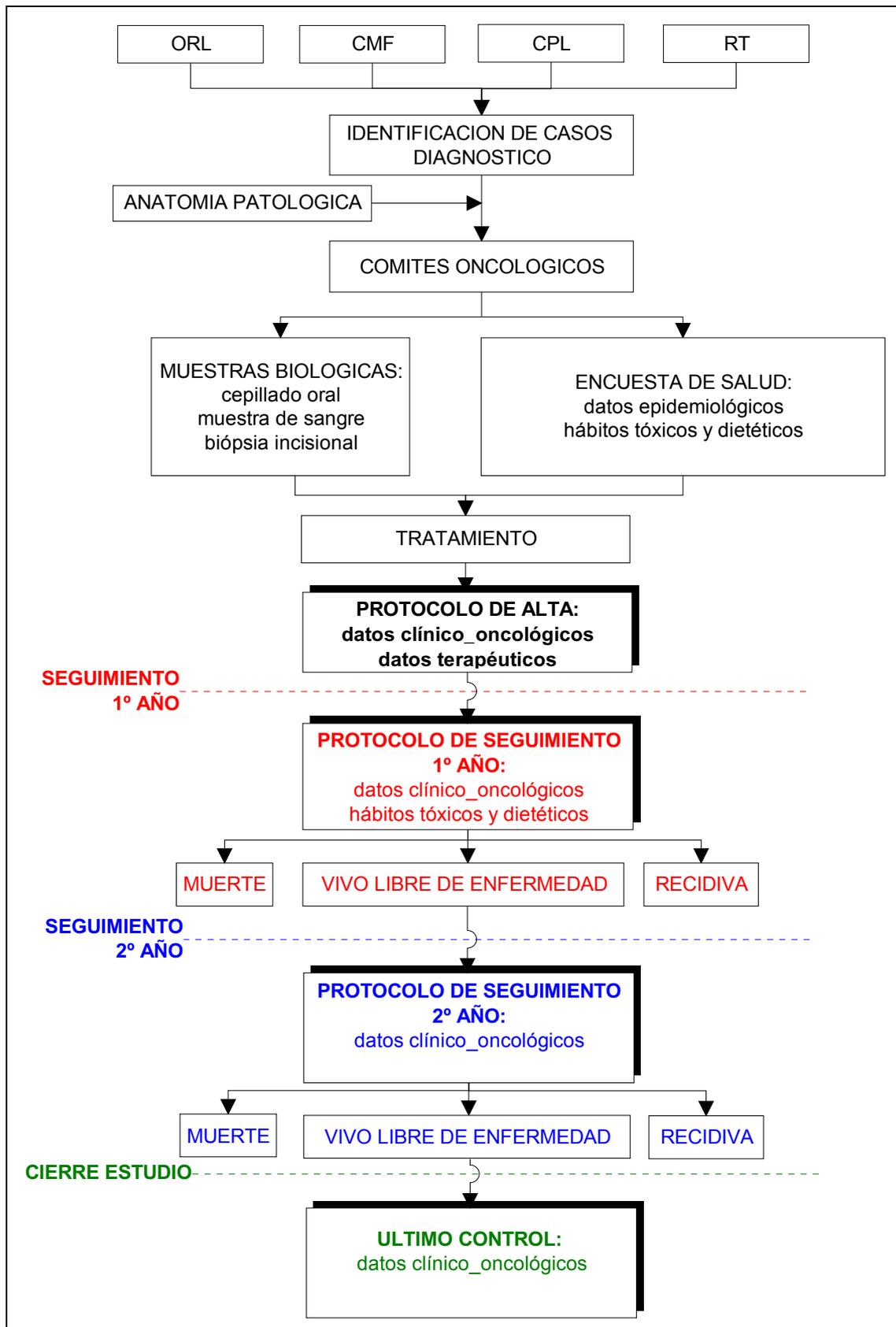
Su diagnóstico deberá estar histológica o citológicamente confirmado. Todos los tipos histológicos fueron incluidos.

Estar en unas condiciones físicas y mentales lo suficientemente buenas para poder contestar de manera fiable el cuestionario, poderles realizar una exploración bucal y poder obtener muestras citológicas de la cavidad oral.

5.4. IDENTIFICACIÓN DE CASOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los casos fueron identificados en los Servicios de Cirugía Máxilofacial, Otorrinolaringología y Cirugía Plástica del hospital *Príncipes de España* de la *Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge* (Hospitalet de Llobregat, Barcelona). La investigadora identificaba a los enfermos a partir del Comité Oncológico de cada uno de los servicios implicados en el estudio, donde se discuten semanalmente todos los enfermos oncológicos de estas especialidades. Con la finalidad de no perder casos para el estudio, se pareaban los casos identificados en los comités con las biopsias de las localizaciones a estudio que se identificaban en el Servicio de Anatomía Patológica. Se han identificado los casos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio (Figura 5.1).

Figura 5.1. Esquema de identificación de casos, recolección de las muestras, y realización de los protocolos de recogida de datos del estudio.



Una vez identificado el caso, estuviera el paciente ingresado o bien desde consultas externas, se le invitaba a participar en el estudio. Primero se le informaba del estudio, el cual se presentaba como una encuesta general de salud de los pacientes visitados en el hospital. A continuación se le pedía su colaboración, explicando al paciente que su participación implicaría el contestar unas preguntas sobre sus hábitos, estilo de vida y enfermedades, así como el tomar una muestra de sangre y el hacer un enjuague, cepillado y exploración de la boca. Se le recordaba que su participación en el estudio era voluntaria y que su decisión no modificaría de manera alguna el tratamiento de su enfermedad que el médico hubiera determinado. Finalmente, se le insistía que la información recogida era mantenida en la más estricta confidencialidad y se le proporcionaba el teléfono y nombre de la investigadora para contestar a sus dudas y preguntas. Una vez explicados estos detalles se le daba una copia de esta información por escrito y se le invitaba a firmar el consentimiento informado de participación en el estudio. El Comité de Investigación y el Comité Ético de la CSUB aprobaron en su momento el modelo de consentimiento informado.

Una vez firmada la hoja de consentimiento se realizaba el cuestionario-entrevista INICIAL, una exploración oral y la toma de muestras biológicas. Si el paciente no estaba ingresado se citaba a las consultas externas del hospital para realizar dicho cuestionario.

5.5. CUESTIONARIO ENTREVISTA Y PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO

El cuestionario estándar INICIAL (Anexo 1) incluía indicadores socioeconómicos y culturales, edad, sexo, religión, escolarización, historia detallada de hábitos tabáquicos y de consumo de alcohol, patrones de consumo de alimentos. Las muestras biológicas y la exploración bucal se realizaban después de la entrevista tal y como se detalla más adelante (Figura 5.1).

En los comités oncológicos de cada servicio formados por los clínicos, radioterapeutas y oncólogos médicos, se realizaba el estadiaje clínico y el planteamiento terapéutico de cada caso. Una vez finalizado el tratamiento de los pacientes se rellenaba un PROTOCOLO DE ALTA (Anexo 2) en el que se anotaba el estadiaje de los pacientes y el tratamiento realizado. En caso de haber sido el tratamiento de elección la cirugía se recogían las técnicas quirúrgicas realizadas, las reconstrucciones precisadas y las complicaciones postoperatorias sucedidas.

Al año del diagnóstico se realizaba un nuevo contacto con el paciente, ya telefónico o personalmente, para recolectar en el PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL PRIMER AÑO (Anexo 3), los datos clínicos referentes al estado oncológico del paciente, así como los datos epidemiológicos acerca de los hábitos tóxicos y dietéticos siguiendo el mismo esquema del cuestionario entrevista INICIAL realizado en el momento de la identificación de los casos.

Tras dos años del diagnóstico se procedía a la revisión de la historia clínica de aquellos pacientes que seguían vivos en el protocolo de seguimiento del 1º año anteriormente realizado, para conocer el estado del paciente, mediante el PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL SEGUNDO AÑO (Anexo 4). En caso que no hubiera seguimiento en la historia clínica se realizaba un contacto telefónico con los casos o sus familiares para conocer el estado del paciente y las causas de su ausencia de seguimiento en el hospital.

Finalmente, al finalizar el estudio se realizó un nuevo contacto personalmente o por teléfono a todos aquellos pacientes que seguían vivos en el protocolo de seguimiento del 2º año, mediante el PROTOCOLO DE ULTIMO CONTROL (Anexo 5), entre mayo y agosto del 2001, para tener una última información fiable acerca del estado clínico de todos los pacientes en el momento de cerrar el trabajo de campo del estudio.

5.6. MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras biológicas se recogían y procesaban siguiendo el protocolo elaborado por el IARC.

Las muestras a recoger eran:

5.6.1. Sangre, 10 ml. Se utilizaba la técnica estéril habitual con tubos heparinizados.

Se obtenían alíquotas de plasma y se congelaban hasta que se realizaba el envío en hielo seco hasta los laboratorios colaboradores donde se procesaba la muestra y se realizaban las determinaciones de anticuerpos de VPH.

5.6.2. Células exfoliadas de cavidad oral. Mediante cepillados de la mucosa con cepillos dentales suaves, se realizaban entre 5 y 10 pasadas del cepillo en áreas predifinidas de la boca. Los cepillos se sumergían en un tubo con PBS. Entonces los participantes realizaban gárgaras con solución salina, para incluir las células de la mucosa orofaríngea, que se añadía al mismo tubo. Las células se centrifugaban y se congelaban hasta el examen en el laboratorio central.

5.6.3. Biopsias congeladas. Se obtuvo una biopsia de cada caso intentando evitar la zona menos necrótica del tumor. Las biopsias eran puestas en nitrógeno líquido o congeladas a -70°C , o bien guardadas a 4°C hasta que pudieran ser congeladas, siempre en un intervalo de 8 horas.

Todas las muestras biológicas fueron obtenidas antes de iniciarse cualquier tratamiento local o sistémico.

En aquellos casos en los que se preveía tener únicamente muestra de la biopsia (aquellos casos que se suponía serían no quirúrgicos) se intentaba disponer de suficiente tejido maligno tanto para el estudio diagnóstico anatómico-patológico como para el almacenaje de la lesión. Las muestras se identificaban mediante una etiqueta distintiva para su fácil reconocimiento en el servicio de anatomía patológica. Los casos quirúrgicos, en los que se disponía de mayor cantidad de tejido maligno así como la posibilidad de recoger también tejido sano del paciente, se congelaban y englobaban en un bloque de parafina para ser remitido al laboratorio central del estudio para la identificación de marcadores tumorales y de VPH.

Para la PCR, las suspensiones de células exfoliadas y biopsias eran sometidas a secciones mediante procedimientos estándar. Las "Snap-frozen" biopsias eran seccionadas seriadamente (10-15 secciones) en un criostato. La primera y la última sección se teñían con hematoxilina-eosina (HE) para la certeza histológica de malignidad de la muestra. Las secciones intermedias eran usadas para la extracción de ADN.

Se realizó el análisis de la β -globina mediante PCR. Las muestras que resultaron mediante PCR, β -globina negativas se excluían. Para la detección del ADN del VPH, se realizaba un PCR enzima-inmunoensayo (PCR-EIA) primeramente mediado por GP5+/bioGP6+. Los resultados de la PCR se caracterizaban en dos pasos. En primer lugar, mediante EIA, utilizando dos cócteles de oligopuebas específicos por los 14 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) y 6 secuencias de VPH de bajo riesgo (6, 1, 40, 42, 43 y 44), respectivamente. En segundo lugar por electroforesis de gel de agarosa seguido por hibridación de Southern-Blot de baja estringencia, utilizando un cóctel de prueba que consistía en productos primarios generales de PCR específicos del VPH 6, 11, 16, 18, 31 y 33. En caso que la EIA revelara positividad, se realizaba un tipaje subsecuente utilizando las oligopuebas de la EIA individualmente. Muestras que eran negativas en la EIA, pero positivas tras la hibridación eran consideradas portadoras de un tipo diferente de VPH mucosotróficas de los 20 tipos específicamente buscados en el EIA. Dicho tipo fue designado como el VPH X.

- Determinación de anticuerpos contra la proteína L1 del VPH16.

Partículas Virus-Like (VLPs) se purifican de células de insectos infectados con el VPH 16 L1/L2 recombinando baculovirus, clone 114/K utilizando centrifugación de gradiente de densidad, POROS cation intercambio cromatográfico y cromatografía heparin-Sepharose como ha sido descrito previamente. El punto de corte para positividad fue determinado por la reactividad de muestras de plasma de 108 mujeres vírgenes de Costa Rica. El punto de corte para seropositividad fue un valor de densidad óptica (OD) mayor que la media y 5 desviaciones estándar (>0.187 unidades OD) y el control era tras la exclusión de seis desviaciones estándar.

- Determinación de anticuerpos contra las proteínas E6 y E7 del VPH16.

Se utilizó un ELISA basado en la captura de la glutathione S-transferasa con VPH 16 E6 o E7 bacteriológicas totalmente expresadas como antígenos.

Cada muestra de plasma era testado por duplicado en cada placa con un suero estándar positivo y otro negativo incluido en cada placa. Muestras con reactividad específica media > 0.08 OD y con variaciones de más del 40% en los valores duplicados eran repetidos. Las medias de los valores de OD eran utilizados para estudios posteriores. Un valor de 0.16 OD fue utilizado como punto de corte.

5.7. VARIABLES

Las variables que se han recogido pueden agruparse en tres bloques:

5.7.1. Variables epidemiológicas

5.7.2. Variables clínicas

5.7.3. Variables de seguimiento

5.7.4. Variables biológicas

5.7.1 Variables epidemiológicas:

5.7.1.1 Información general:

- Edad

Edad del paciente en el momento de la inclusión en el estudio. La fecha de inclusión del paciente en el estudio era la fecha en la cual se había realizado el diagnóstico del cáncer oral. Por lo tanto la edad del paciente era la edad a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha de inclusión en años cumplidos (Anexo 1).

Hemos agrupado a los pacientes en cuatro grupos de edad:

1. Menores de 50 años
2. Entre 50 y 59 años
3. Entre 60 y 69 años
4. Mayores de 70 años.

- Sexo

El sexo del paciente fue codificado como masculino y femenino. Esta variable no tiene valores desconocidos puesto que el sexo era conocido en todos los casos (Anexo 1).

- Religión

Se interrogó acerca del tipo de religión que profesaban los pacientes (Anexo 1). La codificación de esta variable se realizó de la siguiente manera:

1. Católico
2. Ninguna
3. Desconocido

5.7.1.2. Educación:

- Educación

La educación y nivel socio-cultural se averiguó mediante la variable de años de escolarización (Anexo 1). La codificación de la variable fue:

1. Sí fue a la escuela
2. No fue a la escuela

Los años totales que habían asistido a la escuela, formación profesional o universidad.

Se agruparon por cuartiles quedando de la siguiente manera:

1. No fue a la escuela
2. 1-3
3. 4-7
4. 8-10
5. >11

5.7.1.3. Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol):

- Tabaco y Alcohol

Codificamos a los pacientes según el consumo activo o no de tabaco y alcohol en el momento de la inclusión del estudio (Anexo 1). La codificación realizada fue:

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1. Fumador Actual | 1. Bebedor actual |
| 2. Nunca fumador | 2. Nunca bebedor |
| 3. Exfumador | 3. Exbebedor |

Se realizó una recogida exhaustiva del tipo de tabaco consumido a lo largo de toda la vida del paciente. También se especificó el tipo de cigarrillos consumidos rubio y/o negro. Así como la utilización o no de filtros. En este caso no se incluyó en el análisis de resultados estas dos variables por no ser representativas. También se recogió el tipo de bebida consumida, indicando la pregunta “¿qué tipo de bebida bebe?”. La codificación fue como sigue:

1. Nunca
2. Vino o cerveza
3. Vino y cerveza
4. Alcohol fuerte

Se incluyó otra variable en la que se cuantificaba el número de cigarrillos consumidos por día y los gramos de alcohol/día ingeridos. La codificación se estableció en base a los cuartiles del total de cigarrillos consumidos por el grupo de pacientes fumadores, y por cuartiles del total de alcohol consumido por los pacientes bebedores:

- | | |
|------------------|------------------|
| 1. Nunca fumador | 1. Nunca Bebedor |
| 2. 1-18 | 2. 1-23 |
| 3. 19-22 | 3. 24-72 |
| 4. 23-34 | 4. 73-150 |
| 5. ≥ 35 | 5. ≥ 151 |

De aquellos pacientes que eran exfumadores y exbebedores, se recogió los años que habían transcurrido desde el abandono del hábito tabáquico y enólico. La división se realizó de la siguiente manera:

- | | |
|--------------|--------------|
| 1. Fumadores | 1. Bebedores |
| 2. 1-3 | 2. 1-2 |
| 2. 4-8 | 3. 3-7 |
| 3. 9-20 | 4. 8-13 |
| | 5. ≥ 14 |

Todos estos datos fueron obtenidos en el momento de la inclusión en el estudio, es decir en el momento del diagnóstico de la neoplasia.

Al año del diagnóstico y junto con el protocolo de seguimiento del primer año se realizaba un nuevo cuestionario de consumo de tabaco y de alcohol. Se interrogaba a los pacientes sobre el hábito mantenido tras el diagnóstico de su enfermedad (Anexo 3). La pregunta se realizaba como sigue: “¿sigue fumando/bebiendo desde el diagnóstico de su enfermedad?”

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. Nunca he fumado | 1. Nunca he bebido |
| 2. Fumo | 2. Bebo |
| 3. No fumo desde el diagnóstico | 3. No bebo desde el diagnóstico |
| 4. Exfumador | 4. Exbebedor |
| 5. Desconocido | 5. Desconocido |

Por haber una gran dispersión de resultados, decidimos únicamente estudiar en el análisis estadístico una nueva variable recodificada de las anteriores, en las que, tanto para tabaco como para alcohol, únicamente se tuviera en cuenta aquellos pacientes que mantenían el hábito tóxico, es decir, fumadores o bebedores activos en el momento del diagnóstico y saber la actitud que mantuvieron después del diagnóstico.

La variable quedó recodificada de la siguiente manera:

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 1. Fumo | 1. Bebo |
| 2. No fumo desde el diagnóstico | 2. No bebo desde el diagnóstico. |

5.7.1.4. Hábitos dietéticos:

- Consumo de vegetales y de frutas

La ingesta de vegetales/frutas se interrogaba según la pregunta: “¿cuál es la frecuencia de consumo de los siguientes alimentos?” (Anexo 1). Se agrupaban por lo que respecta a los vegetales, en vegetales verdes crudos, crucíferas, zanahoria, tomate fresco y legumbres; sobre las frutas los grupos se establecieron en zumos de fruta fresca, manzanas o peras, cítricos y por último plátano. Se precisaba sobre la cantidad consumida de las mismas en específico por semana y se hacía después un resumen con la pregunta: “¿con qué frecuencia diría usted que come algún tipo de vegetal (excluyendo patatas) / fruta fresca (incluyendo ensalada de frutas)?”. Este valor es el que hemos tomado para calcular la ingesta de porciones de vegetales y de frutas a la semana.

La variable se codificó según los terciles que resultaron de la encuesta de salud realizada en el estudio caso-control paralelo al nuestro. Se decidió optar por este tipo de codificación, puesto que decidimos aplicar un patrón de normalidad a todos los casos del estudio.

La codificación quedó como sigue tanto para verduras como para frutas:

Ingesta de verduras	Ingesta de frutas
1. ≤ 4	1. ≤ 4
2. 5-7	2. 5-7
3. ≥ 8	3. ≥ 8

Al año del diagnóstico, cuando se llevaba a cabo el protocolo de seguimiento del primer año, se interrogaba en primer lugar con la pregunta siguiente: “¿Sigue los mismos hábitos alimentarios que antes del diagnóstico de su enfermedad?”. En caso de que la respuesta fuera afirmativa, se tomaban los mismos datos que los obtenidos en la encuesta de salud; en caso que la respuesta fuera no, se procedía de nuevo con el cuestionario detallado de ingesta de alimentos. La codificación en este caso era la misma que la detallada anteriormente para mantener unos resultados comparables.

5.7.2 Variables clínicas:

5.7.2.1. Datos tumorales:

- Localización del tumor (Anexo 2):

141 LENGUA

141.0 base lengua;;	141.1 superficie dorsal lengua
141.2 borde lengua;;	141.3 superficie ventral lengua
141.4 dos tercios anteriores de lengua	141.5 zona unión lengua
141.6 amígdala lingual	141.8 confluencia
141.9 lengua SAI	

142 GLÁNDULAS SALIVARES MAYORES

142.0 glándula parótida	142.1 glándula submaxilar
142.2 glándula sublingual	142.8 confluencia
142.9 glándula salival mayor SAI	

*las glándulas salivares menores se clasifican según su zona de origen

143 ENCÍA

143.0 encía superior	143.1 encía inferior
143.8 confluencia	143.9 encía SAI

144 SUELO BOCA

144.0 parte anterior suelo boca	144.1 parte lateral suelo boca
144.8 confluencia	144.9 suelo boca SAI

145 OTRAS PARTES Y LAS NO ESPECIFICADAS DE LA BOCA

145.0 mejilla	145.1 vestíbulo de la boca
145.2 paladar duro	145.3 paladar blando
145.4 úvula	145.5 paladar (unión duro/blando)
145.6 área retromolar	145.8 confluencia varias zonas
145.9 cavidad bucal (SAI, glándulas salivares menores)*	

146 OROFARINGE

146.0 amígdala	146.1 fosa amigdalal
146.2 pilar amigdalal	146.3 valécula
146.4 cara anterior epiglotis	146.5 zona unión orofaringe
146.6 pared lateral orofaringe	146.7 pared posterior orofaringe
146.8 otras y confluencia apartado	146.9 SAI orofaringe

* La cara gingival de la mucosa labial se incluía en el apartado 145.9

La variable localización se recodificó en las siguientes categorías:

Codificación de localización del tumor:

1. 141 lengua
2. 142 glándulas salivares mayores
3. 143 encía
4. 144 suelo boca
5. 145 otras partes y las no especificadas de la boca
6. 146 orofaringe

Codificación de la localización por grupos:

1. Cavidad oral
2. Glándulas salivares mayores
3. Orofaringe

El cáncer oral define conjuntamente al cáncer de cavidad oral y de orofaringe. Cuando nos referimos específicamente al cada una de las localizaciones las nombramos por separado.

- Histología:

Todos los tipos histológicos fueron incluidos (Anexo 2). La codificación realizada fue:

1. carcinoma escamoso
2. carcinoma escamoso poco diferenciado
3. carcinoma escamoso moderadamente diferenciado
4. Carcinoma verrucoso
5. Carcinoma fusocelular
6. Carcinoma indiferenciado
7. Carcinoma adenoide quístico
8. Carcinoma basaloide
9. Linfoma
10. Otros

Aquellas categorías en las que había menos de tres casos se agruparon para unificar y homogeneizar más la muestra. Los carcinomas escamosos (categorías 1,2 y 3) se codificaron juntas como carcinoma escamoso; los linfomas fueron definidos como entidad propia; el resto de tipos histológicos se agruparon en la categoría de otros tumores.

Codificación final utilizada para la histología:

1. Carcinoma escamoso
2. Linfoma
3. Otros

- Síntoma debut:

Esta variable se recogió a partir de la anamnesis clínica, haciéndose referencia al primer síntoma referido por el paciente y más importante (Anexo 2). En caso de haber más de una sintomatología destacada, recogíamos únicamente el síntoma que había prevalecido desde el principio de las molestias referidas por el paciente, siempre y cuando fueran síntomas atribuibles al tumor.

Codificación de síntoma debut:

1. Adenopatía látero-cervical
2. Dolor oral y/o faríngeo
3. Lesión en cavidad oral
4. Otros
5. Desconocido

El síntoma dolor oral y/o faríngeo incluía todos aquellos síntomas etiquetados por el paciente como odinofagia, disfagia, glosodinia, otalgia refleja, algias intensas, sensación de cuerpo extraño oral y/o faríngeo.

El síntoma lesión en cavidad oral, tenía que corresponder a una lesión visible a la simple inspección oral, que hubiera percibido el propio paciente, su médico o bien el dentista.

Con la denominación de otros síntomas se incluyen aquellos como disfonía, hemoptisis, metástasis a distancia, tos, u otros síntomas no nombrados en los apartados anteriores.

- Demora del diagnóstico:

La variable demora del diagnóstico se recogió en el cuestionario inicial donde se preguntaba el tiempo de evolución de la clínica desde el inicio de las molestias por parte del paciente hasta la derivación del mismo a nuestro centro de estudio (la CSUB).

Se consideraba que aquellos pacientes los cuales habían sido referidos transcurrido menos de un mes desde el inicio de la sintomatología, no presentaban demora del diagnóstico, mientras que todos los demás, con sintomatología mayor a un mes de evolución, se consideraba que sí presentaban demora (Anexo 2).

Codificación de la presencia de demora del diagnóstico:

1. Sí demora
2. No demora

Con esta división inicial de la demora, quedaba un grupo muy hipertrofiado con demora mayor a un mes, por lo que se decidió separar una nueva variable en la que se agruparon los meses transcurridos desde el inicio de la sintomatología y la primera visita del paciente en la CSUB, por terciles.

Codificación del tiempo de evolución de la sintomatología:

1. < 1 mes
2. 1-3 meses
3. > 3 meses

- Motivo de demora:

Una vez establecido que el paciente presentaba demora de más de 1 mes del diagnóstico, se interrogó acerca del motivo por el cual se había producido esta demora. Se preguntaba específicamente si había sido el propio paciente el causante de la misma, o bien su médico tanto de medicina de familia como el especialista, o bien el dentista, los que habían propiciado este retraso (Anexo 2).

Codificación del motivo de demora:

1. Paciente
2. Médico (de familia o especialista)
3. Dentista
4. Otros
5. Desconocido
6. No demora

- Estadío clínico:

El estadío clínico se realizó según el TNM de cavidad oral y orofaringe y glándulas salivares, y la clasificación por estadios según los criterios de la AJCC, 1988⁽⁶²⁾:

Codificación del estadío clínico:

1. I
2. II
3. III
4. IV
5. Otros

En la categoría 5 de la clasificación incluimos los pacientes afectados de linfomas y los pacientes con tumores in situ (Estadio O) (Anexo 2).

Partiendo de esta clasificación subagrupamos la variable.

Recodificación del estadío clínico:

1. Precoz
2. Avanzado
3. Linfoma

La categoría precoz incluye los estadios O, I y II; la categoría avanzado incluye los estadios III y IV. Al ser los linfomas tumores con clasificación y tratamiento diferente del resto de carcinomas, los hemos incluido en un apartado aparte.

- Estadío patológico:

El estadío patológico, igual que el clínico, se realizó según el TNM de cavidad oral y orofaringe y glándulas salivares, y la clasificación por estadíos según los criterios de la AJCC, 1988⁽⁶²⁾:

Codificación del estadío patológico:

1. I
2. II
3. III
4. IV
5. No cirugía

En la categoría 5 de la variable estadío patológico, incluimos aquellos pacientes en los que no se realizó tratamiento quirúrgico (Anexo 2).

También en el estadío patológico reagrupamos los pacientes en una nueva variable.

Recodificación del estadío clínico:

1. Precoz
2. Avanzado
3. No cirugía

La categoría precoz incluye los estadíos I y II; la categoría avanzado incluye los estadíos III y IV.

- Tratamiento:

Dado que los pacientes del estudio proceden de tres servicios diferentes, no podemos presentar un protocolo terapéutico universal puesto que cada servicio dispone de sus comités oncológicos los cuales no son todos multidisciplinares. Por lo tanto la decisión terapéutica no es homogénea en todos los casos.

Queda registrado en el protocolo de ALTA, si el paciente ha recibido tratamiento quirúrgico (Anexo 2).

Codificación de cirugía:

1. Sí cirugía
2. No cirugía

Codificación del tipo de tratamiento realizado:

1. Cirugía Radical
2. Radioterapia Radical
3. Cirugía + Radioterapia
4. Quimioterapia + Radioterapia
5. Braquiterapia
6. Braquiterapia + Cirugía
7. Paliativo
8. No-tratamiento o rechazo por parte del paciente
9. Otros

La variable tratamiento se reagrupó en:

Codificación de tratamiento agrupado:

1. Cirugía +/- Radioterapia
2. Radioterapia +/- Quimioterapia
3. Otros

En el grupo de pacientes tratados con cirugía +/- radioterapia se incluye aquellos en los que se realizó cirugía radical con o sin necesidad posterior de radioterapia complementaria co-adyuvante. En el apartado de pacientes tratados con radioterapia +/- quimioterapia, son aquellos que, o bien fueron tratados con radioterapia radical como único tratamiento, o aquellos a los que se les asoció quimioterapia a modo neoadyuvante o bien concomitante al tratamiento radioterápico o co-adyuvante. Por último, en el apartado otros, incluye aquellos pacientes que recibieron tratamiento paliativo o bien las otras modalidades terapéuticas menos habituales en oncología de cabeza y cuello, que representaban menos del 10% en la clasificación inicial.

5.7.3. Variables de seguimiento

Se revisaron uno a uno todos los historiales médicos de los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de la recolección de datos evolutivos, es decir 3 veces en cada paciente.

En el seguimiento del primer año (Anexo 3) se realizó un contacto telefónico en todos aquellos pacientes vivos y localizables, para determinar el hábito alimentario y los hábitos tóxicos, que habían mantenido durante el primer año después del diagnóstico, siguiendo el mismo esquema que en el cuestionario entrevista del inicio. Mediante la

revisión de la historia clínica se recolectaron los datos clínicos referentes al estado clínico desde el punto de vista oncológico.

En el seguimiento del segundo año (Anexo 4), se realizó únicamente la revisión de la historia clínica de aquellos pacientes que seguían vivos tras el primer año del diagnóstico, para recoger la información clínico-oncológica; en caso de no encontrar visitas de control en la historia clínica se contactaba con el paciente o con familiares para conocer su estado.

En el último seguimiento (Anexo 5), es decir, en el momento del cierre de la recolección de datos clínico-epidemiológicos, se contactó telefónicamente de nuevo con todos los casos que seguían vivos en el segundo seguimiento para tener de esta forma un corte longitudinal en fecha de julio del 2001 para finalizar el trabajo de campo con una actualización del estado vital de los pacientes remanentes, es decir, aquellos que seguían vivos en el momento del cierre del estudio.

Aquellos casos en los que no se obtuvo información acerca de su estado se procedía por orden de actuación a primero, localizar familiares o teléfonos de contacto para determinar el estado del paciente; en segundo lugar, se revisó el archivo del servicio de Curas Paliativas de la CSUB y por último se buscó en el Registro Hospitalario de cáncer de la CSUB, que se actualiza de la información de la historia clínica y del Registro de Mortalidad de Catalunya.

Cada caso tuvo un seguimiento mínimo de 27 meses (2,1 años) y un máximo de 57 meses (4,7 años). En el caso de presentarse uno de los desenlaces enumerados durante el seguimiento se consideraba el caso "censurado", puesto que éste individuo no proseguía en los estudios estadísticos posteriores de supervivencia.

- Variables que definen la evolución y seguimiento del paciente:
 - Fecha de inclusión en el estudio: coincidía generalmente con la fecha de la primera visita en la CSUB recogida de la historia clínica o bien con la fecha de la realización del cuestionario entrevista. El intervalo entre estas fechas generalmente era de unos 15 días como máximo (Anexo 1).
 - Fecha del primer control: Es la fecha en la que se realizó el primer control del paciente que corresponde a la fecha en la que realizó el cuestionario clínico-epidemiológico al año de la inclusión en el estudio. En caso de recidiva o *èxitus*, se consideró la fecha de diagnóstico de la recidiva o la fecha de fallecimiento como la del último control (Anexo 3).

- Fecha del segundo control: La fecha en la que se realizó el segundo control, es decir, pasados dos años de la inclusión en el estudio. En caso de recidiva o èxitus, se consideró la fecha de diagnóstico de la recidiva o la fecha de fallecimiento como la del último control (Anexo 4).
- Fecha del último control: Fecha en la que se contactó personalmente con cada paciente en el momento de cerrar el trabajo de campo, para determinar en un período de dos meses el estado de todos los pacientes que quedaban vivos o con recurrencias o con otros tumores en el segundo seguimiento (Anexo 5).
- Fecha de recidiva: Fecha en la que se constató en la historia clínica la confirmación tanto clínica como radiológica, por parte del médico que llevaba a cabo el seguimiento del paciente.
- Fecha de èxitus: Fecha de muerte del paciente registrada en la historia clínica o bien la obtenida por cualquiera de las fuentes de información citadas anteriormente.

Mediante los protocolos de seguimiento de los pacientes, se determinaba si el paciente realizaba controles por su médico correspondiente en la CSUB (Anexos 3,4,5). Esta variable quedaba definida por:

Sigue controles por su médico en este hospital:

1. Sí
2. No
3. No se sabe

Se consideraba que realizaba controles en nuestro centro cuando quedaba constancia en la historia clínica del paciente, la presencia de un seguimiento riguroso asignado por su especialista. En caso de no constar en la historia clínica un control de cómo máximo 3 meses, se contactaba al paciente telefónicamente, para aclarar el motivo de la falta de controles. En caso de no encontrar la manera de localizar al paciente, se hacía constar como No se sabe.

Una vez determinada la presencia o no de controles se establecía el estado clínico del paciente en ese momento (Anexos 3,4,5).

Codificación de la variable estado clínico⁽¹⁸⁾:

1. Vivo sin enfermedad local ni metastásica
2. Vivo con un tumor metacrónico en cabeza y cuello
3. Vivo con recidiva del cáncer oral
4. Muerto por cáncer oral
5. Muerto por otro cáncer
6. Muerto por otra causa no oncológica (especificar)

La recidiva peritrapeostoma en aquellos traqueotomizados se considerará recidiva local

- Paciente vivo sin enfermedad local ni metastásica:

El paciente que en los controles clínicos posteriores a la finalización del tratamiento se presentaba sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad, ya local, ya regional, ya sistémica, se consideraba vivo sin enfermedad.

- Tumores metacrónicos en cabeza y cuello:

Se consideraron tumores sincrónicos aquellos tumores localizados en cualquier zona de cabeza y cuello salvo las incluidas a estudio, que fueron diagnosticados en el momento de la inclusión del paciente en el estudio. Los tumores metacrónicos fueron considerados aquellos tumores localizados en cabeza y cuello una vez transcurridos 6 meses del diagnóstico del tumor índice.

En caso de que se detectara un segundo tumor primario en cabeza y cuello a la vez que una recidiva del tumor índice, en el seguimiento se hacía constar como vivo con recidiva. En caso de que presentara un segundo primario en la cavidad oral y/o orofaringe, éste segundo tumor se consideraba otro tumor de cabeza y cuello, siempre y cuando, antes se hubiera descartado la posibilidad de una recidiva del primario.

- Recidiva:

Se consideraba recidiva la aparición de una lesión en la zona del tumor índice, o bien en la región cercana a este al menos hasta 2cm alrededor de éste (Anexos 3,4,5). En este apartado se decidió recoger en cada uno de los protocolos de seguimiento la presencia de recidiva así como de un segundo primario.

Codificación de recidiva:

1. Sí recidiva
2. No recidiva
3. No se sabe
4. Progresión del tumor

La no presencia de recidiva quedaba establecida por el seguimiento clínico realizado por el médico en la historia clínica. En caso de no existir tal seguimiento o la imposibilidad de localizar al paciente, se hacía constar “No se sabe”. La presencia de recidiva se consideraba cuando en algún momento del seguimiento una vez finalizado el tratamiento, el paciente había permanecido al menos durante un control clínico en la historia clínica (al menos 2 meses) con remisión completa. En caso de no haberse presentado remisión completa se consideraba progresión de la enfermedad.

- **Mortalidad:**

En el estado clínico de los respectivos seguimientos, queda constancia de la causa de muerte en cada caso. Podemos recoger tres tipos de desenlaces en *èxitus*. Aquellos casos que perecían por la recidiva o progresión del cáncer oral; los que morían por otro cáncer en cabeza y cuello o por otro cáncer en otra localización; y las muertes debidas a otras causas.

La “mortalidad global” no diferencia la causa de muerte.

La “mortalidad por cáncer oral”, determina el porcentaje de *èxitus* producidos por el mismo cáncer oral.

El estudio de supervivencia se ha realizado mediante un análisis estadístico, basándose en tres distintos desenlaces: mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral.

Realizamos la codificación siguiente:

Estado final:

1. Muerto
2. Vivo

Recidiva:

1. No recidiva
2. Sí recidiva

Mortalidad por cáncer oral:

1. Vivo
2. Muerto por cáncer oral

5.7.4. Variables biológicas:

5.7.4.1. Detección de ADN del VPH:

Se realizaron las técnicas descritas en el apartado de análisis de las muestras. No hemos incluido en el análisis de los resultados los datos obtenidos de la presencia del VPH en las células exfoliadas, puesto que surgieron dificultades añadidas en la recolección y análisis de dichas muestras. Por tanto nos hemos centrado únicamente en los resultados de la detección del VPH en las muestras de las biopsias incisionales y de los anticuerpos en el suero de los pacientes.

- VPH:

La detección de secuencias de ADN del VPH se realizó en las muestras histológicas de los tumores. En aquellos casos en los que sólo se disponía de biopsia, y que ésta era toda necesaria para el diagnóstico del tumor, no se pudo realizar tal detección.

Los casos en los que se disponía de pieza quirúrgica, se reservaba un fragmento de tumor y un fragmento de tejido sano para la detección a posteriori a dicho marcador.

La codificación para la detección del VPH era:

1. Negativo
2. Positivo
3. Inadecuado
4. No testado

5.7.4.2. Detección de anticuerpos en las muestras serológicas:

La codificación de cada una de las variables se ha realizado de la siguiente manera:

1. Negativo
2. Positivo
3. No testado

Los anticuerpos estudiados son:

- Anticuerpos contra la proteína L1 del VPH 16
- Anticuerpos contra la proteína E6 del VPH 16
- Anticuerpos contra la proteína E7 del VPH 16
- Recodificación de una nueva categoría a partir de las dos últimas, que se formaba si era positiva la detección de una de las dos proteínas anteriores

La detección del ADN del VPH y de los anticuerpos en suero no se realizó en aquellos casos que fueron diagnosticados de neoplasias de glándulas salivares y sólo se realizó dicho estudio en aquellos tumores epiteliales de mucosa.

5.8. MÉTODO ESTADÍSTICO

Cada uno de los protocolos de recogida de datos fue diseñado para ser posteriormente transcrito a una base de datos y facilitar los diferentes métodos de análisis estadístico. La base de datos computerizada fue desarrollada utilizando el programa de Access de microsoft office, y actualizada según las nuevas versiones. La versión definitiva fue Access de microsoft office2000, para Windows 98.

Cada registro contenía variables demográficas, clínicas, oncológicas, de seguimiento y biológicas, y otros campos relacionados que fueron creados como fruto de análisis intermedios y cálculos estadísticos posteriores. Las variables recogidas han sido desarrolladas en los apartados anteriores de la metodología.

Durante el seguimiento de los casos se registraron cada una de las variables de los protocolos de seguimiento del primer y segundo año, y al cierre del estudio. En caso de que el paciente presentara una recidiva de la lesión, un nuevo tumor en cabeza y cuello u otras localizaciones o bien falleciera por el cáncer oral o por otras causas, la fecha de finalización del seguimiento era la de cada una de estos desenlaces.

En caso de que un paciente presentara recidiva de la lesión y la presencia de un nuevo tumor en otras localizaciones, se consideraba el desenlace como la fecha de la recidiva. En caso de que el paciente falleciera con recidiva del cáncer oral y a la vez con el diagnóstico de otro tumor el desenlace considerado dependía de la causa final de muerte, por lo que el médico encargado de seguir al paciente era el que determinaba en última instancia la causa de muerte, aunque cada una de estas posibilidades era revisada por la investigadora.

Durante la fase de reclutamiento, el cuestionario de salud inicial, el cepillado oral y las biopsias de las lesiones fueron realizados por diferentes miembros y personal colaborador del estudio, debidamente entrenados, entre los que se encontraba la investigadora. Una vez finalizada esta fase, todos los registros fueron comprobados uno a uno mediante la revisión de los historiales médicos, informes radiológicos e informes anatomopatológicos del centro. Los protocolos de alta, y de seguimiento de

todos los pacientes fueron realizados por la investigadora así como las entrevistas ya personales ya telefónicas, para el conocimiento de los hábitos tóxicos y dietéticos del seguimiento.

5.8.1. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se efectuó utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) y STATA, y aplicamos un análisis descriptivo y un análisis inferencial.

5.8.1.1. Estadística descriptiva

El análisis descriptivo tenía por objeto describir, clasificar y resumir las variables cuantitativas y cualitativas obtenidas a partir de la medición de observaciones empíricas, y analizar los datos deduciendo conclusiones sobre su estructura y composición.

En el análisis descriptivo, las variables se tabularon y fueron presentadas con su valor absoluto, la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas, y como mediana y valor mínimo y máximo en el caso de no seguir una distribución normal. Todas las variables se presentaron reflejando los porcentajes correspondientes.

5.8.1.2. Tablas de contingencia

Mediante la realización de las tablas de contingencia obtuvimos un valor de p que nos permitió determinar la asociación estadística de las dos variables a estudio. De esta forma pudimos determinar inicialmente el impacto y el valor de las variables más asociadas a otras variables, y poder determinar aquellas variables más importantes para el estudio de supervivencia.

Consideramos resultados estadísticamente significativos en los casos en que el valor resultaba $p < 0,05$, casi significativo si el valor de p comprendía entre 0,05 y 0,1, y no significativo en caso de ser $p > 0,1$.

5.8.2. Análisis de supervivencia y factores pronósticos

Entre las variables del estudio se incluyeron aquellas con una posible relación pronóstica. Mediante la aplicación de herramientas estadísticas clásicas, se desarrolló un modelo que pudiera predecir la supervivencia basal de los pacientes sobre las

variables que ofrecieran una información pronóstica única. Las variables estudiadas como pronósticas en el estudio de supervivencia fueron la edad, el sexo, la escolarización, la localización de la lesión, el síntoma debut, la demora en el diagnóstico, el estadio clínico, el tratamiento realizado, el consumo de tabaco, alcohol, vegetales y frutas antes y después del diagnóstico, y la serología del VPH.

Los desenlaces estudiados en el análisis de supervivencia al finalizar el estudio fueron la mortalidad global, la recidiva y la mortalidad por cáncer oral.

Para analizar la supervivencia de cada una de las variables, utilizamos las curvas de Kaplan y Meier⁽¹⁰⁰⁾, en las cuales no hay intervalos y la curva tiene una disminución sólo cuando hay un paciente que fallece o presenta una recidiva.

5.8.2.1. Análisis Univariado

La supervivencia se calculó desde el día de la fecha de inclusión del paciente en el estudio, y para examinar la relación de cada variable independiente con el tiempo de supervivencia, se calculó la probabilidad de supervivencia según las categorías de cada variable mediante el método de Kaplan-Meier⁽¹⁰⁰⁾.

El análisis se dirigió a examinar de cada variable independiente su influencia en relación con la supervivencia al acabar el periodo de seguimiento, y se comprobó mediante el test Cox-Mantel log-rank-test⁽¹⁰²⁾.

A pesar de llamarse univariado, ajustamos todas las variables en el estudio del análisis univariado por edad y sexo, puesto que consideramos que éstas son variables básicas, por las que se tienen que ajustar sistemáticamente en el análisis crudo.

5.8.2.2. Análisis Multivariado

El objetivo del estudio pronóstico fue la identificación de variables que tuvieran un posible valor pronóstico. Realizamos un análisis multivariado de las variables más significativas mediante el método de regresión de los riesgos proporcionales de Cox⁽¹⁰²⁾ para conocer el valor pronóstico independiente de las variables incluidas en el análisis. El riesgo relativo estimado y su intervalo de confianza del 95% se derivó a partir de los modelos de Cox.

Según el análisis basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en un análisis univariado estudiamos la relación entre una variable independiente, en nuestro caso un factor pronóstico o covariable, con la variable dependiente. El análisis

multivariante permite estudiar el efecto simultáneo de muchas variables sobre la variable dependiente, lo cual permite ajustar simultáneamente los efectos de muchas variables para poder determinar el efecto independiente de una sola. Por tanto el método puede seleccionar entre un número grande de co-variables, un grupo más reducido que contribuye de forma independiente y significativa a la variación global de la variable dependiente o variable resultado, y además, ordenarlas por la fuerza de su contribución.

Las variables utilizadas para ejecutar el análisis multivariado fueron aquellas variables clínicas que resultaron significativas en el estudio univariado ajustado por edad y sexo; se revisó la literatura publicada y se determinó que la mayoría de autores ajustaban por las variables que nosotros usamos finalmente para el estudio multivariado que son: la edad, el sexo, la localización de la lesión y el estadio clínico en el momento del diagnóstico.

En aquellos casos en los que no se ha podido determinar el estado clínico durante el seguimiento o bien en el momento de la finalización del estudio, han quedado excluidos del análisis estadístico de supervivencia.

Para terminar realizamos un modelo final de supervivencia para el análisis multivariado. En él ajustamos cada una de las variables con resultados estadísticamente significativos del análisis multivariado con todas las demás también con resultados significativos. De este modo se puede determinar el impacto real como factores pronósticos de cada una de las variables.

6. RESULTADOS

6.1. INCLUSIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Se inició el estudio con la inclusión de pacientes en noviembre de 1996 finalizando la recolección de éstos en abril de 1999. Durante este período de 30 meses se identificaron un total de 226 casos incidentes de cáncer de cavidad y/u orofaringe que cumplían los criterios de inclusión. De éstos se aceptaron definitivamente 157 pacientes en el estudio. En la tabla 6.1 vemos especificado el motivo por el cual 69 pacientes se excluyeron. El motivo principal de dicha exclusión fue que el tratamiento definitivo se realizaba rápidamente antes de que se pudiera concretar la entrevista para realizar el cuestionario al paciente. Por lo tanto no se podía disponer de muestras biológicas de cepillado oral de la mucosa oral sana y patológica, y, por otro lado, este tipo de lesiones requería generalmente una cirugía oral bastante mutilante por lo que se producían dificultades del habla para llevar a cabo la entrevista. El 4,4% de todos los pacientes identificados para el estudio se negaban a participar en él.

Tabla 6.1 Casos identificados para el estudio, número de pacientes excluidos y el motivo.

VARIABLES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO		
	N	(%)
<u>Total de pacientes identificados</u>	226	(100)
Motivo de exclusión de los pacientes		
Negativa por parte del paciente	10	(4,4)
Tratamiento definitivo antes del cuestionario	24	(10,6)
Malas condiciones para realizar el cuestionario	6	(2,6)
Éxito precoz del paciente	3	(1,3)
Muestra biológica mal recogida o insuficiente	5	(2,2)
Lesiones con otras localizaciones	5	(2,2)
Paciente tratado en otro centro	1	(0,4)
Excluido por motivo no precisado	14	(6,1)
El médico no incluyó al paciente en el estudio	1	(0,4)
Total de pacientes excluidos	69	(30,5)
Total de pacientes incluidos	157	(69,5)

Ciento cincuenta y siete casos fueron válidos para el estudio de los que disponíamos, de todos ellos, de biopsia de la lesión (en los casos quirúrgicos se disponía también de mucosa sana), cepillado oral y muestra de sangre. También cada uno de los cuestionarios y protocolos de seguimiento.

El diagnóstico de cáncer se realizó mediante confirmación histológica, ya por biopsia del tumor primario ya por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la metástasis ganglionar. Dos pacientes incluidos en los que la localización la hemos marcado como desconocida puesto que en uno de ellos se recodificó la localización del tumor primario ya iniciado el tratamiento, puesto que se etiquetó inicialmente como un tumor de orofaringe, pero finalmente se identificó como un tumor de cavum con gran extensión orofaríngea. El otro paciente fue un tumor metastásico cervical con una lesión en la cavidad oral de la que no se pudieron obtener muestras del tumor primario y sólo se obtuvo una muestra por punción aspiración con aguja fina del ganglio metastásico cervical.

En la tabla 6.2 vemos el lugar de referencia de los pacientes a nuestro centro. El mayor número de casos, cerca del 25%, procedía de otro hospital donde no se disponen de los especialistas necesarios para este tipo de tratamientos, siendo enviados por tanto a nuestro centro que es hospital de referencia. El segundo lugar de procedencia era a partir de los otorrinolaringólogos de los ambulatorios de la zona.

Tabla 6.2 Procedencia de los pacientes en relación con cada año de duración del estudio.

LUGAR PROCEDENCIA	AÑO				Total n(%)
	1996(%)	1997(%)	1998(%)	1999(%)	
Ambulatorio- Médico de Familia	3(25,0)	12(14,5)	3(6,4)	--	18(11,5)
Dentista	1(8,3)	15(18,1)	10(21,3)	2(13,3)	28(17,8)
Cirujano zona	1(8,3)	3(3,6)	--	--	4(2,5)
Otorrinolaringólogo de zona	--	23(27,7)	8(17,0)	3(20,0)	34(21,7)
Otro Hospital	5(41,7)	14(16,9)	15(31,9)	4(26,7)	38(24,2)
Urgencias CSUB	2(16,7)	12(14,5)	8(17,0)	3(20,0)	25(15,9)
Desconocido	--	4(4,8)	3(6,4)	3(20,0)	10(6,4)
Total	12	83	47	15	157

Los pacientes procedían de los servicios de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge en los que se tratan pacientes oncológicos de cabeza y cuello, Otorrinolaringología, Cirugía Máxilo-Facial, Cirugía Plástica y Radioterapia. La distribución del número de pacientes reclutados por cada servicio y año lo vemos en la tabla 6.3.

Tabla 6.3 Servicio de procedencia desde donde han sido incluidos los pacientes en el estudio a lo largo de los años de duración del mismo.

SERVICIO	AÑO		1997		1998		1999		Total	
	1996	(%)		(%)		(%)		(%)	n	(%)
Cirugía plástica	1	(8,3)	9	(10,8)	8	(17,0)	2	(13,3)	20	(12,7)
Otorrinolaringología	3	(25,0)	42	(50,6)	13	(27,7)	4	(26,7)	62	(39,5)
Cirugía máxilo-facial	8	(66,7)	32	(38,6)	23	(48,9)	9	(60,0)	72	(45,9)
Radioterapia	-	-	-	-	3	(6,4)	-	-	3	(1,9)
Total	12		83		47		15		157	

El seguimiento de los pacientes se realizó, en general, desde el mismo servicio donde se había realizado el diagnóstico y el tratamiento salvo algunas excepciones. Vemos en la tabla 6.4 esta distribución. El total de pacientes en este grupo es de 152 puesto que al inicio del estudio fallecieron 5 pacientes inmediatamente después del tratamiento quirúrgico por complicaciones inmediatas de la cirugía u otras causas no relacionadas con el cáncer oral.

Tabla 6.4 Tabla en la que se determina el servicio donde se realizó el seguimiento de los pacientes del estudio.

SERVICIO DONDE SE REALIZÓ EL SEGUIMIENTO		
	n	(%)
Cirugia plastica	20	(13,2)
Otorrinolaringologia	52	(34,3)
Cirugia máxilo-facial	64	(42,1)
Radioterapia	12	(7,9)
No controles	4	(2,6)
Total	152	

6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

6.2.1. Variables epidemiológicas

Como vemos en la tabla 6.5, los hombres predominaban sobre las mujeres con una relación de 8:1. Los pacientes a estudio presentaban una edad media de 59 años, con un rango de 37 y 91 años. El grupo de edad más prevalente fue de 60-69 años seguido por los menores de 50 años.

Tabla 6.5 Descripción de las variables demográficas de la cohorte a estudio.

VARIABLES EN EL DIAGNÓSTICO		
	n	(%)
SEXO		
Hombres	136	(86,6)
Mujeres	21	(13,4)
EDAD		
<50	41	(26,1)
50-59	39	(24,8)
60-69	49	(31,2)
>70	28	(17,8)
RELIGIÓN		
Católico	155	(98,7)
Ninguna	1	(0,6)
Desconocido	1	(0,6)
ESCOLARIZACIÓN		
Sí	142	(90,4)
No	15	(9,6)
Años de escolarización		
No	15	(9,6)
1-3	25	(15,9)
4-7	49	(31,2)
8-10	44	(28,0)
>=11	24	(15,3)

La mayoría de pacientes habían recibido escolarización a lo largo de su vida. La media de años de escolarización fue de 6,67 años (mínimo de 1 y un máximo 20 años, desviación típica de 4,25). Una tercera parte de la población a estudio se había escolarizado durante un periodo de 4 a 7 años.

Respecto a la ingesta de vegetales antes del diagnóstico, predominaba el grupo de pacientes con baja ingesta, menos de 4 piezas a la semana, (tabla 6.6). La ingesta de frutas antes del diagnóstico, era algo mayor y en este caso predominaba el grupo de pacientes con ingestas superiores a 8 piezas de fruta a la semana. Los cuartiles de referencia fueron tomados del consumo de los pacientes controles del estudio caso-control paralelo realizado en nuestro centro.

Tabla 6.6 Descripción de la ingesta de vegetales y frutas antes del diagnóstico y transcurrido un año del mismo.

VARIABLES EN EL DIAGNÓSTICO			VARIABLES AL CABO DE UN AÑO		
	n	(%)		n	(%)
INGESTA DE ALIMENTOS			Tipo de ingesta de alimentos		
			Mismos alimentos	51	(33.6)
			Diferentes alimentos	31	(20.4)
			No sabe	27	(17.8)
			Dieta triturada	28	(18.4)
			Gastrostomía o SNG	15	(9.9)
Ingesta de vegetales			Ingesta de vegetales		
<=4	64	(40.8)	<=4	50	(53,2)
5-7	44	(31.2)	5-7	20	(21,3)
>=8	49	(28.0)	>=8	21	(25,5)
Ingesta de Frutas			Ingesta de Frutas		
<=4	52	(33.1)	<=4	47	(42,3)
5-7	49	(31.2)	5-7	28	(25,2)
>=8	56	(35.7)	>=8	36	(32,4)

En el seguimiento, transcurrido un año del diagnóstico, se pudo interrogar acerca de la ingesta alimentaria a 125 pacientes. Vemos que, respecto al tipo de ingesta de alimentos, 82 pacientes (el 54,0%) podían seguir comiendo por boca normalmente después de completado el tratamiento al cabo de un año del diagnóstico. Del resto, 43 pacientes (28,3%), precisaban de una sonda nasogástrica de alimentación o bien eran portadores de gastrostomía, y otro grupo que no podían ingerir por boca una dieta regular por lo que su alimentación se basaba en suplementos alimentarios líquidos o bien la dieta era triturada. Los pacientes de este grupo que podían seguir comiendo los alimentos que se interrogaban aunque fueran triturados, se les contabilizaba en cada uno de los apartados. Los que no ingerían normalmente estos alimentos ni triturados, no se han contabilizado. Esto ha ocurrido con cierta frecuencia porque los alimentos incluidos en el cuestionario de seguimiento, eran alimentos crudos la mayoría difícilmente triturables. Además la comodidad de realizar la ingesta con botes ya comercializados abundaba en la mayoría de estos casos.

De aquellos pacientes que mantuvieron la ingesta correcta por boca el 61.4% continuaban con los mismos hábitos alimentarios que antes del diagnóstico mientras que el restante 38.5% ingería otros alimentos y en diferente cantidad que antes del diagnóstico. La ingesta de vegetales al año del diagnóstico disminuía en general. Se incrementaba el porcentaje de pacientes que ingerían menos de 4 piezas de vegetales a la semana.

En la tabla 6.7 queda reflejado el análisis de la variación en el consumo de vegetales en el momento del diagnóstico y al cabo de un año del mismo. Hemos encontrado que aquellos pacientes que tomaban dieta pobre en vegetales correspondían a aquellos que tras el diagnóstico continuaban consumiendo poca cantidad; mientras que aquellos con una dieta rica en vegetales seguían ingiriendo más porciones de vegetales a la semana tras un año del diagnóstico. Por tanto el consumo medio de vegetales se mantuvo bastante homogéneo antes y después del diagnóstico, eran por tanto variables dependientes.

Tabla 6.7 Relación entre la ingesta de vegetales y frutas en el momento del diagnóstico y al cabo de un año.

AL AÑO DEL DIAGNÓSTICO VEGETALES	INGESTA EN EL DIAGNÓSTICO		
	<=4(pobre) n (%)	>4(rica) n (%)	
<=4	35 (70)	15 (30)	p=0,00
5-7	7 (21.2)	26 (78.86)	
>=8	3 (10)	27 (90)	
AL AÑO DEL DIAGNÓSTICO FRUTAS	INGESTA EN EL DIAGNÓSTICO		
	<=4(pobre) n (%)	>4(rica) n (%)	
<=4	27 (57.4)	20 (42.6)	p=0,00
5-7	4 (14.3)	24 (85.7)	
>=8	9 (25)	27 (75)	

El consumo de frutas fue analizado de la misma manera que el de vegetales (tabla 6.6.). Se tomaron los terciles utilizados en el estudio caso-control. El consumo de frutas como vemos en la tabla 6.6 tendía a ser algo más elevado que el consumo de vegetales pero la distribución era más homogénea.

Tras un año del diagnóstico, estudiados los 82 pacientes que tenían un consumo normal por boca, observamos que el consumo medio de fruta se mantenía aunque existía un leve aumento del consumo en general. Dado que un elevado número de pacientes tenía dificultad en la ingesta, les era más sencillo tomar las frutas en zumos; por lo que su consumo se mantenía al cabo de un año del diagnóstico o incluso se incrementaba.

La relación entre el consumo de frutas en el diagnóstico y al cabo de un año también resultó ser dependiente, aquellos pacientes que ingerían mayor cantidad de frutas antes del diagnóstico tendían a seguir igual al cabo de un año y a la inversa (tabla 6.7).

Las tablas de contingencia entre el tipo de alimento realizado después del tratamiento con diferentes variables clínicas, encontramos con valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$) el estadio clínico (como era de esperar, pacientes con estadios precoces,

mantenían mejor la ingesta por boca tras el tratamiento), el tratamiento realizado (aquellos individuos operados mantenían mejor ingesta por boca que aquellos tratados con radioterapia con o sin quimioterapia complementaria) y la localización (tumores de cavidad oral y glándulas salivares presentan mejor ingesta oral que aquellos con tumores de orofaringe) (tabla 6.8.).

Tabla 6.8. Tabla de contingencia para la localización, estadio clínico y tratamiento en relación con el tipo de ingesta de alimentos tras el tratamiento.

	TIPO DE INGESTA TRAS EL TRATAMIENTO				
	INGESTA ORAL		NO INGESTA ORAL		
	n	(%)	n	(%)	
LOCALIZACION					
C. oral	62	(56,4)	48	(43,6)	P=0,04
Gl. Salivares	5	(100)	-	-	
Orofaringe	15	(42,9)	20	(57,1)	
ESTADIO CLINICO					
Precoz	35	(74,5)	12	(25,5)	P=0,00
avanzado	45	(43,7)	58	(56,3)	
IA	2	(100)	-	-	
TRATAMIENTO					
CIR+/-RDT	57	(62,0)	35	(38,0)	P=0,05
RDT+/-QTX	20	(42,6)	27	(57,4)	
otros	5	(38,5)	8	(61,5)	

En la tabla 6.9 vemos la distribución de las variables de tabaco y alcohol también en el momento del diagnóstico y al cabo de un año del mismo. El 88,7% de los pacientes habían sido fumadores en algún momento de su vida. Por lo que dos terceras partes de los casos eran fumadores en ese momento. Cerca de una tercera parte de los pacientes fumadores, lo hacían en grandes cantidades (más de 35 cigarrillos al día).

Al cabo de un año del diagnóstico, dos terceras partes de los fumadores activos en el diagnóstico habían abandonado el tabaco, mientras que una tercera parte seguían fumando.

Tabla 6.9. Descripción del consumo de tabaco y alcohol antes del diagnóstico y transcurrido un año del diagnóstico.

VARIABLES EN EL DIAGNÓSTICO		VARIABLES AL CABO DE UN AÑO			
	n	(%)		n	(%)
CONSUMO DE TABACO					
Fuma después del diagnóstico?					
Fumador	101	(66,5)	Sí	25	(19,8)
Nunca	19	(11,4)	Ocasionalmente	4	(3,2)
Exfumador	37	(22,2)	Sí, pero lo dejé	2	(1,6)
			No	95	(75,4)
<u>Número de cigarrillos día</u>			<u>Si fumaba antes,</u>		
Nunca	19	(12,1)	<u>¿Fuma después del diagnóstico?</u>		
1-18	22	(14,0)	Fumo	31	(35,6)
19-22	33	(21,0)	No desde el diagnóstico	56	(64,3)
23-34	34	(21,7)			
>=35	49	(31,2)			
<u>Años de no fumar</u>					
Fumadores	101	(73,2)			
1-3	13	(9,4)			
4-8	9	(6,5)			
9-20	15	(10,9)			
CONSUMO ALCOHOL					
<u>¿Bebe al cabo de un año del diagnóstico?</u>					
Bebedor	110	(70,1)	Sí	32	(25,4)
Nunca	9	(5,7)	Ocasionalmente	17	(13,5)
Exbebedor	38	(24,2)	No	77	(61,1)
<u>Gramos de alcohol día</u>			<u>Si bebía antes,</u>		
0	9	(5,7)	<u>¿Bebe después del diagnóstico?</u>		
1-23	21	(13,4)	Bebo	48	(34,9)
24-72	34	(21,7)	No desde el diagnóstico	48	(65,13)
73-150	41	(26,1)			
>=151	52	(33,1)			
<u>Años de no beber</u>					
Bebedor	110	(75)			
1-2	10	(7)			
3-7	9	(6)			
8-13	8	(5)			
>=14	10	(7)			

El consumo de tabaco está mucho más extendido entre los hombres del estudio que las mujeres. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el sexo (tabla 6.10.).

Respecto a la relación entre la edad y el consumo de tabaco, vemos que los pacientes menores de 50 años son los que mantienen el hábito tabáquico en mayor porcentaje en el diagnóstico, pero que a medida que aumenta la edad de los pacientes, se incrementa el porcentaje de pacientes exfumadores descendiendo por tanto el número de fumadores activos. Entre el grupo de pacientes que nunca habían fumado, el

porcentaje más alto corresponde a aquel grupo de edad mayor de 70 años ($p=0,06$) (tabla 6.10.).

Tabla 6.10. Tabla de contingencia para el sexo, edad, localización histología y tratamiento en relación con el consumo de tabaco antes y después del diagnóstico.

	CONSUMO TABACO						
	NUNCA	(%)	EX FUMADOR	(%)	FUMADOR	(%)	
SEXO							
hombre	4	(2,9)	37	(27,2)	95	(69,9)	P= 0,00
mujer	15	(71,4)	-	-	6	(28,6)	
EDAD							
<50	3	(7,1)	7	(16,7)	32	(76,2)	P=0,06
50-59	3	(7,9)	10	(26,3)	25	(65,8)	
60-69	6	(12,2)	10	(20,4)	33	(67,3)	
>70	7	(25)	10	(35,7)	10	(39,3)	
LOCALIZACION							
C.oral	15	(13,0)	24	(20,9)	76	(66,1)	P=0,02
gl. salivales	2	(40)	3	(60)	-	-	
orofaringe	2	(5,7)	8	(22,9)	25	(71,4)	
HISTOLOGIA							
Ca. escamoso	100	(66,2)	16	(10,6)	35	(23,2)	P=0,03
linfoma	-	-	1	(50)	1	(50)	
otros	1	(25)	2	(50)	1	(25)	
CONSUMO TABACO AL AÑO DEL DIAGNOSTICO							
TRATAMIENTO	SI	(%)	NO	(%)	NO SABE	(%)	P= 0,00
CIR+/-RDT	16	17,4	68	73,9	8	8,7	
RDT+/-QTX	12	25,5	19	40,4	16	34,0	
OTROS	3	23,1	8	61,5	2	15,4	

Existe asociación estadísticamente significativa entre el tabaco consumido y la localización de la lesión (pacientes con tumores de orofaringe presentan un consumo de tabaco más elevado) y la histología (carcinoma escamoso, mayor porcentaje de fumadores activos) (tabla 6.10.).

Respecto al consumo de alcohol, de los 157 pacientes del estudio, solo 9 no habían bebido regularmente en algún momento de su vida (tabla 6.9.). Eran bebedores activos un 70,1% de los casos. De los pacientes exbebedores (38 casos), 7% habían dejado de beber hacía más de 14 años, y otro 7% entre 1 y 2 años antes del diagnóstico. El consumo por gramos de alcohol/día de los bebedores, también era muy elevado. El treinta y tres por ciento de los pacientes que habían bebido a lo largo de su vida lo habían hecho en cantidades superiores a 151gr. de alcohol al día. La distribución del tipo de bebida consumida era la siguiente: el 73,9% de los pacientes bebedores consumían habitualmente alcohol de alta graduación (etiquetado como alcohol fuerte), y el 20,4% bebían vino y/o cerveza.

Poco más del 50% de los pacientes bebedores en el diagnóstico habían abandonado el hábito enólico al cabo de un año, mientras que el resto del 50% seguían bebiendo.

Como en el consumo de tabaco, esta variable queda sujeta a la honestidad de los pacientes a la respuesta dada a la pregunta realizada.

Tabla 6.11. Tabla de contingencia para el sexo, edad, localización, motivo de demora y estadio clínico en relación con el consumo de alcohol antes y después del diagnóstico.

	CONSUMO ALCOHOL						
	NUNCA	(%)	EX BEBEDOR	(%)	BEBEDOR	(%)	
SEXO							
hombre	1	(0,7)	33	(24,3)	10,2	(75,0)	P=0,00
mujer	8	(38,1)	5	(23,8)	8	(38,1)	
EDAD							
<50	-	-	9	(21,4)	33	(78,6)	P=0,04
50-59	3	(7,9)	9	(23,7)	26	(68,4)	
60-69	2	(4,1)	9	(18,4)	38	(77,6)	
>70	4	(14,3)	11	(39,3)	13	(46,4)	
LOCALIZACION							
Lengua	6	(13,6)	10	(22,7)	28	(63,6)	P=0,04
Gl. salivales	-	-	2	(40)	3	(60)	
Encía	1	(25)	1	(25)	2	(50)	
Suelo de boca	-	-	2	(8,7)	21	(91,3)	
Otras partes boca	-	-	10	(22,7)	34	(77,3)	
Orofaringe	2	(5,7)	12	(34,3)	21	(60)	
MOTIVO DEMORA							
Paciente	4	(4,9)	20	(24,4)	58	(70,7)	P=0,04
Médico	1	(4,8)	8	(38,1)	58	(70,7)	
Dentista	3	(37,5)	2	(25)	12	(57,1)	
Otros			1	(20)	3	(37,5)	
ESTADIO CLINICO							
Precoz	4	(8,5)	15	(31,9)	28	(59,6)	P=0,02
Avanzado	4	(3,7)	23	(21,3)	81	(75)	
IA	1	(50)	-	-	1	(50)	

La relación entre el consumo de alcohol con otras variables clínicas, encontramos que fue significativo el sexo (el 75% de los varones eran bebedores activos frente al 38% de las mujeres), la edad (entre los pacientes mayores de edad ->70 años- predominaban los nunca bebedores), la localización (predominaban los tumores de lengua y encía entre los no bebedores, mientras que localizaciones como el suelo de la boca, las otras partes de la boca –que incluye el área retromolar-, y la orofaringe, eran casi exclusivas de bebedores), el motivo de demora (predominaba la demora debida al paciente entre los bebedores, mientras que entre los nunca bebedores, predominaba la demora debida a los dentistas) y el estadio clínico (los bebedores presentan un estadio clínico más avanzado) (tabla 6.11.).

El consumo de alcohol tras un año del diagnóstico no se asoció con ninguna variable de manera significativa.

6.2.2. Variables clínicas

En la tabla 6.12. se presenta la distribución de las variables clínicas.

Tabla 6.12. Descripción de las variables localización, síntoma debut, demora del diagnóstico e histología.

VARIABLES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO			
		n	(%)
LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN			
Localización por grupos			
Cavidad Oral	115	(73,2)	
Glándulas Salivales	5	(3,1)	
Orofaringe	35	(22,2)	
Otros	2	(1,2)	
Localización por áreas			
Lengua	44	(28)	
Glándulas salivares mayores	5	(3,1)	
Encía	4	(2,5)	
Suelo de boca	23	(14,6)	
Otras partes no especificadas	44	(28)	
Orofaringe	35	(22,2)	
Otros	2	(1,2)	
SÍNTOMA DEBUT			
Adenopatía Látero-cervical	101	(73,2)	
Dolor oral y faríngeo	13	(9,4)	
Lesión de cavidad oral	9	(6,5)	
Otra sintomatología de inicio	15	(10,9)	
DEMORA DEL DIAGNÓSTICO			
No	40	(25,5)	
Sí	117	(74,5)	
Tiempo medio de demora			
1 mes	36	(22,9)	
1-3 mes	58	(36,9)	
>3 mes	59	(37,6)	
Desconocido	4	(2,5)	
Motivo de demora			
Paciente	82	(67,8)	
Medico de Familia o especialista	21	(17,4)	
Dentista	8	(6,6)	
Otros	5	(4,1)	
Desconocido	5	(4,1)	
HISTOLOGIA DEL TUMOR		n	(%)
Carcinoma Escamoso			
	152	(96,8)	
Linfoma			
	2	(1,3)	
Otros			
	3	(1,9)	
Subtipos histológicos			
Carcinoma escamoso			
	146	(93,0)	
Ca. Verrucoso			
	1	(0,6)	
Ca. Fusocelular			
	1	(0,6)	
Ca. Indiferenciado			
	2	(1,3)	
Ca. adnoide quístico			
	1	(0,6)	
Ca. Basaloide			
	1	(0,6)	
Linfoma			
	2	(1,3)	
Otros			
	3	(1,9)	
ESTADÍO CLÍNICO			
Precoz			
	47	(29,9)	
Avanzado			
	108	(68,8)	
Linfoma estadio IA			
	2	(1,3)	
Clasificación por estadios			
I	15	(9,6)	
III	31	(19,7)	
III	37	(23,6)	
IV	71	(45,2)	
Otros	3	(1,9)	
ESTADIO PATOLOGICO			
Precoz			
	36	(36,4)	
Avanzado			
	63	(63,6)	
Clasificación por estadios			
I	20	(20,2)	
III	16	(16,2)	
III	30	(30,3)	
IV	33	(33,3)	
TRATAMIENTO REALIZADO			
Cirugía + Radioterapia			
	96	(61,1)	
Radioterapia +/- Quimioterapia			
	47	(29,9)	
Otros			
	14	(8,9)	

La cavidad oral agrupada (CIE-9: 141, 143, 144, 145) es la localización más frecuente, seguido por la orofaringe (146) y por último las glándulas salivales (142). La sublocalización más frecuente en el estudio correspondía a lesiones de lengua (141) con el mismo porcentaje que las otras partes no especificadas de la boca (145)

que incluye el área retromolar, la mejilla, el paladar y el vestíbulo de la boca, seguidos, en tercer lugar por la orofaringe (146). Por zonas específicas, el borde lateral de lengua (141.2) con el 18,7% de los casos, es la más frecuente seguido por el área retromolar (145.6) con el 12,3% de los casos.

La localización del tumor se asociaba ($p < 0,05$) con la edad (la cavidad oral y las glándulas salivares se presentaban en edades más avanzadas –60 a 69 años-, mientras que los tumores de orofaringe predominaban entre aquellos casos más jóvenes –50 a 59 años y < 50 años-) y el sexo (las mujeres presentaban mayor porcentaje de tumores en lengua, mientras que los varones las localizaciones más frecuentes eran la lengua y el área retromolar) (tabla 6.13.).

Tabla 6.13. Tabla de contingencia para el sexo, edad, y síntoma debut en relación con la localización de la lesión.

	LOCALIZACION DE LA LESION						
	Lengua n (%)	G. Salivares n (%)	Encía n (%)	Suelo boca n (%)	Otras partes Boca n (%)	Orofaringe n (%)	
SEXO							
hombre	34 (25,4)	5 (3,7)	1 (0,7)	21 (15,7)	40 (29,9)	33 (24,6)	P=0,00
mujer	10 (47,6)	--	3 (14,3)	2 (9,5)	4 (19)	2 (9,5)	
EDAD							
<50	13 (32,5)	--	2 (5)	9 (22,5)	8 (20)	8 (20)	P=0,00
50-59	9 (23,1)	--	--	5 (12,8)	7 (17,9)	18 (46,2)	
60-69	18 (37,5)	3 (6,3)	1 (2,1)	5 (10,4)	16 (33,3)	5 (10,4)	
>70	4 (14,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	4 (14,3)	13 (46,4)	4 (14,3)	
SINTOMA							
Adenopatía	--	5 (27,8)	--	3 (16,7)	2 (11,1)	8 (44,4)	P=0,00
Dolor Orofari.	14 (25,5)	--	1 (1,8)	2 (3,6)	15 (27,3)	23 (41,8)	
Lesión C. Oral	29 (37,2)	--	3 (3,8)	18 (23,1)	26 (33,3)	2 (2,6)	
Otros	1 (25)	--	--	--	1 (25)	2 (50)	

Como se muestra en la tabla 6.12., el síntoma debut más frecuente de consulta por parte de los pacientes ha sido la lesión de cavidad oral, seguido por el dolor orofaríngeo.

El síntoma debut se relacionaba con la localización (la adenopatía látero-cervical se presentaba con mayor frecuencia entre los tumores de glándulas salivares, el dolor oral y faríngeo con los tumores de orofaringe, y la lesión de cavidad oral con los de cavidad oral) (tabla 6.14).

Tabla 6.14. Tabla de contingencia de la localización y la demora en relación con el síntoma debut de la lesión.

	SINTOMA DEBUT DE LA LESIÓN					
	Adenopatía n (%)	Dolor Orofaryn- n (%)	Lesión C. Oral n (%)	Otros n (%)	Desconocido n (%)	
LOCALIZACIÓN						
N						
Lengua	--	14 (31,8)	29 (65,9)	1 (2,3)	--	P=0,00
Gl. Salivares	5 (100)	--	--	--	--	
Encía	--	1 (25)	3 (75)	--	--	
Suelo boca	3 (13)	2 (8,7)	18 (78,3)	--	--	
Otras partes boca	2 (4,5)	15 (34,1)	26 (59,1)	--	1 (2,3)	
Orofarynge	8 (22,9)	23 (65,7)	2 (5,7)	2 (5,7)	--	
DEMORA						
1 mes	6 (16,7)	11 (30,6)	18 (50)	1 (2,8)	--	P=0,00
1-3 mes	7 (12,1)	24 (41,4)	25 (43,1)	2 (3,4)	--	
>3 meses	6 (10,2)	20 (33,9)	32 (54,2)	1 (1,7)	--	
desconocido	--	--	3 (7,5)	--	1 (2,5)	

Nos hemos encontrado que si consideráramos la demora del diagnóstico transcurrido un mes desde el inicio de la sintomatología, existía un gran número de pacientes a los que se les diagnosticaba con demora. La media de meses de demora fue de 4,56 meses (desviación típica de 6,35 meses). Como vemos en la tabla 6.12., una vez hemos dividido en grupos esta variable de demora entre 1, 1 y 3 meses y más de 3 meses encontramos las categorías más repartidas. En 4 casos no se pudo identificar el tiempo de demora.

La demora de 1 mes, de entre 1 y 3 meses y mayor a 3 meses, se asociaba estadísticamente con el síntoma debut (tumores con adenopatías como síntoma debut presentaban mayor porcentaje de demora inferior a 1 mes, individuos con demora intermedia se presentan con dolor oral y faríngeo y pacientes con lesiones en cavidad oral se presentan con mayor demora) (tabla 6.14.).

El motivo de demora más frecuente fue debido al propio descuido del mismo paciente, en 41 de ellos no se pudo precisar con exactitud el motivo de dicha demora. Esta variable se asoció únicamente con el estadio clínico (en todos los motivos de demora, el estadio clínico diagnóstico más frecuente fue el IV, excepto en aquella demora debido al dentista donde el estadio diagnóstico más frecuente fue el II) (tabla 6.15.).

Tabla 6.15. Tabla de contingencia entre el estadio clínico y el motivo de demora.

	MOTIVO DE DEMORA					
	Paciente n (%)	Médico n (%)	Dentista n (%)	Otros n (%)	Desconocido n (%)	
ESTADIO CLÍNICO						
I	8 (66,7)	2 (16,7)	1 (8,3)	--	1 (8,3)	P=0,00
II	17 (65,4)	3 (11,5)	3 (11,5)	3 (11,5)	--	
III	18 (66,7)	5 (18,5)	1 (3,7)	1 (3,7)	2 (7,4)	

IV	39 (70,9)	11 (20)	3 (5,5)	--	2 (3,6)
otros	--	--	--	1 (100)	--

Ciento cincuenta y un pacientes (el 98,7%) fueron diagnosticados de carcinomas. Sólo dos pacientes tenían una histología de linfoma, un hombre y una mujer. En la tabla 6.9 vemos la distribución de los casos en los diferentes subtipos histológicos. Resultó estadísticamente significativa la asociación entre la histología y la localización (el 75% de los tumores de cavidad eran carcinomas escamosos mientras que el 100% de los linfomas se localizaban en la orofaringe) y la demora (menos demora entre los linfomas) ($p < 0,05$).

Respecto a la distribución por estadios, como vemos en la tabla 6.9, el estadio clínico precoz se presentó únicamente en el 29,9% de los casos. Existen dos pacientes diagnosticados de estadio IA de linfoma que representan el 1,3% de la muestra. El resto de los casos, (108), fueron diagnosticados en estadio avanzado de la enfermedad. La categoría más frecuente en el estadio clínico de presentación fue el estadio clínico IV.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el estadio clínico y el sexo (las mujeres se diagnosticaban en estadios más precoces que los hombres), el síntoma (por supuesto la adenopatía láterocervical estaba relacionada con el estadio avanzado) y con el tratamiento realizado (tabla 6.16.).

Tabla 6.16. Tabla de contingencia entre el sexo, síntoma debut y tratamiento en relación con el estadio clínico.

	ESTADIO CLINICO						
	PRECOZ		AVANZADO		IA		
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
SEXO							
Hombre	36	(26,5)	99	(72,8)	1	(0,7)	P=0,01
Mujer	11	(52,4)	9	(42,9)	1	(4,8)	
SINTOMA							
Adenopatía	2	(10,5)	16	(84,2)	1	(5,3)	P=0,04
Dolor orofaríngeo	12	(21,8)	42	(76,4)	1	(1,8)	
Lesión C. Oral	33	(42,3)	45	(57,7)	-	-	
Otros	-	-	4	(100)	-	-	
Desconocido	-	-	1	(100)	-	-	
TRATAMIENTO							
CIR+/-RDT	30	31,3	66	68,8	1	2,1	P=0,02
RDT+/-QTX	17	36,2	29	61,7	1	7,1	
otros	-	-	13	92,9	-	-	

La variable del estadio patológico quedó definida con el grupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, por lo que hay 58 casos que no se incluyen en esta variable al no ser quirúrgicos. El grupo de pacientes intervenidos también presentaban con mayor frecuencia estadios avanzados, pero con menor impacto

porcentual que en el estadio clínico, puesto que algunos de los pacientes con estadio clínico IV no fueron ya tributarios de tratamiento quirúrgico. El 20,2% eran estadios I, aquí se constata un incremento de este porcentaje respecto al estadio clínico principalmente puesto que en algunos pacientes tras la cirugía tuvo que re-clasificarse su TNM. Siete pacientes con estadio clínico II, dos pacientes en estadio clínico III y 2 en estadio IV, pasaron a ser estadio I tras la cirugía.

Como hemos visto en el estadio clínico, el estadio patológico estaba asociado también con el sexo, el síntoma debut y el motivo de demora ($p < 0,05$) (tabla 6.17.).

Tabla 6.17. Tabla de contingencia entre el sexo, el síntoma debut y el motivo de demora en relación con el estadio patológico.

	ESTADIO PATOLOGICO				
	PRECOZ		AVANZADO		
	n	(%)	n	(%)	
SEXO					
Hombre	28	(32,6)	58	67,4	P=0,04
Mujer	8	(61,5)	5	38,5	
SINTOMA					
Adenopatía	2	(16,7)	10	83,3	P=0,09
Dolor orofaríngeo	7	(25)	21	75	
Lesión C. Oral	26	(45,6)	31	54,4	
Otros	--	--	1	100	
Desconocido	1	(100)	--	--	
MOTIVO DEMORA					
Paciente	14	(29,8)	33	70,2	P=0,01
Médico	2	(14,3)	12	85,7	
Dentista	5	(83,3)	1	16,7	
Otros	3	(75)	1	25	

Las modalidades terapéuticas que han sido utilizadas han sido muy variadas. A pesar de que se intentó unificar todas las indicaciones terapéuticas, fue imposible evitar el encontrarnos con muchas modalidades de tratamiento utilizado y diferentes técnicas quirúrgicas puesto que aportaron enfermos al estudio tres servicios quirúrgicos diferentes de nuestro hospital.

El tipo de tratamiento realizado se asociaba al síntoma (la lesión de la cavidad oral se trataba más con cirugía, mientras que el dolor oral y faríngeo en mayor porcentaje era tratado con radioterapia), al estadio clínico (estadios precoces eran tratados con cirugía con una ligera predominancia respecto a los estadios avanzados) (tabla 6.18.).

Tabla 6.18. Tabla de contingencia entre el síntoma debut, la localización y el estadio clínico en relación con el tratamiento realizado.

	TRATAMIENTO						
	CIR+/-RDT		RDT+ /-QTX		OTROS		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
SINTOMA							
Adenopatía	10	(52,6)	5	(26,3)	4	(21,1)	P=0,00
Dolor orofaríngeo	29	(52,7)	24	(43,6)	2	(3,6)	
Lesión C. Oral	55	(70,5)	17	(21,8)	6	(7,7)	
Otros	1	(25)	1	(25)	2	(50)	
Desconocido	1	(100)	--	--	--	--	
LOCALIZACION							
C. oral	81	(70,4)	26	(22,6)	8	(7)	P=0,00
Gl. Salivares	4	(80)	-	-	1	(20)	
Orofaringe	11	(31,4)	19	(54,3)	5	(14,3)	
ESTADIO CLINICO							
Precoz	30	(63,8)	17	(36,2)	--	--	P=0,02
Avanzado	66	(61,1)	29	(26,9)	13	(12)	
IA	--	--	1	(50)	1	(50)	

6.2.3. Variables de seguimiento

De los 157 pacientes incluidos en el estudio, cuya epidemiología descriptiva hemos expuesto, únicamente 2 casos no fueron localizados durante el seguimiento, por lo que no tenemos su estado clínico al finalizar el estudio, por lo tanto, el análisis de supervivencia se realizó con 155 pacientes.

En la tabla 6.19 vemos recogidos los datos del estado clínico del paciente cada año de seguimiento. Vemos que cinco pacientes del estudio fallecieron poco después del diagnóstico de su enfermedad, en cuatro de ellos fue debido a complicaciones generales postoperatorias. Otro paciente tras ser diagnosticado de su cáncer oral, presentaba muy mal estado general y falleció antes de iniciarse el tratamiento, por complicaciones respiratorias, al presentar un tumor sincrónico pulmonar, considerándose ésta la causa de la muerte.

El porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad al cabo de un año del diagnóstico es de 60% de los pacientes. Al cabo de dos años del diagnóstico, el 49% de los pacientes seguían vivos libres de enfermedad y al cierre del estudio el porcentaje era del 45%. El porcentaje de recidivas o muertes por cáncer oral o por otras causas, iba disminuyendo a medida que aumentaban los meses de seguimiento. La probabilidad de estar vivo sin enfermedad se mantenía e incluso aumentaba con el tiempo.

Tabla 6.19. Descripción del estado clínico durante el seguimiento.

	1º AÑO		2º AÑO		ÚLTIMO CONTROL	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vivo sin enfermedad	93	(61,2)	76	(63,9)	70	(78,7)
Vivo con 2º primario en cabeza y cuello	3	(2)	1	(0,8)	-	-
Vivo con recidiva	22	(14,5)	11	(9,2)	7	(7,9)
Muerto por cáncer oral	25	(16,4)	22	(18,5)	5	(5,6)
Muerto por otra causa maligna	4	(2,6)	3	(2,5)	2	(2,2)
Muerto por causa no maligna	4	(2,6)	5	(4,2)	3	(3,4)
Desconocido	1	(0,7)	1	(0,8)	2	(2,2)
Total de pacientes del seguimiento	152	(100)	119	(100)	89	(100)
Muertos durante el seguimiento	5		38		68	
Total de pacientes del estudio	157		157		157	

Sólo cuatro casos presentaron segundos tumores en el área de cabeza y cuello. Al cabo de un año del diagnóstico, se presentaron dos segundos tumores en la cavidad oral (suelo de boca) y un tumor de epiglotis. Al cabo de dos años del diagnóstico se presentó el cuarto tumor de cabeza y cuello que fue un carcinoma epidermoide de piel de la mejilla.

Once pacientes presentaron también segundos tumores en otras áreas del organismo diferentes de la cabeza y el cuello. Tenemos un total de ocho pacientes con cáncer de pulmón del cual uno de ellos presentaba también una neoplasia de esófago, un paciente con un tumor vesical, un cáncer de próstata y un hepatocarcinoma.

El cáncer de pulmón representó una incidencia del 5,16% de todos los pacientes. La mitad de ellos se presentaron al primer año del seguimiento y el resto entre el segundo año y el cierre del estudio.

El porcentaje de pacientes con recidiva del cáncer oral fue disminuyendo a lo largo del seguimiento del estudio, el mayor riesgo de recidiva era durante el primer año con el 14,5% de los casos, pero éste disminuía un 40% cada año que transcurría de seguimiento.

De los pacientes que presentaban recidiva durante el primer año, en el 8,6% se identificó una progresión de la enfermedad, es decir en ningún momento del seguimiento del tratamiento se constató respuesta a éste o remisión completa de la lesión. Al segundo año del diagnóstico presentaban recidiva el 16,8%, con sólo dos casos en progresión de su enfermedad, que eran dos casos de recidiva del año anterior.

La mortalidad por cáncer oral era alta durante los dos primeros años del diagnóstico pero en el último seguimiento descendía de manera drástica.

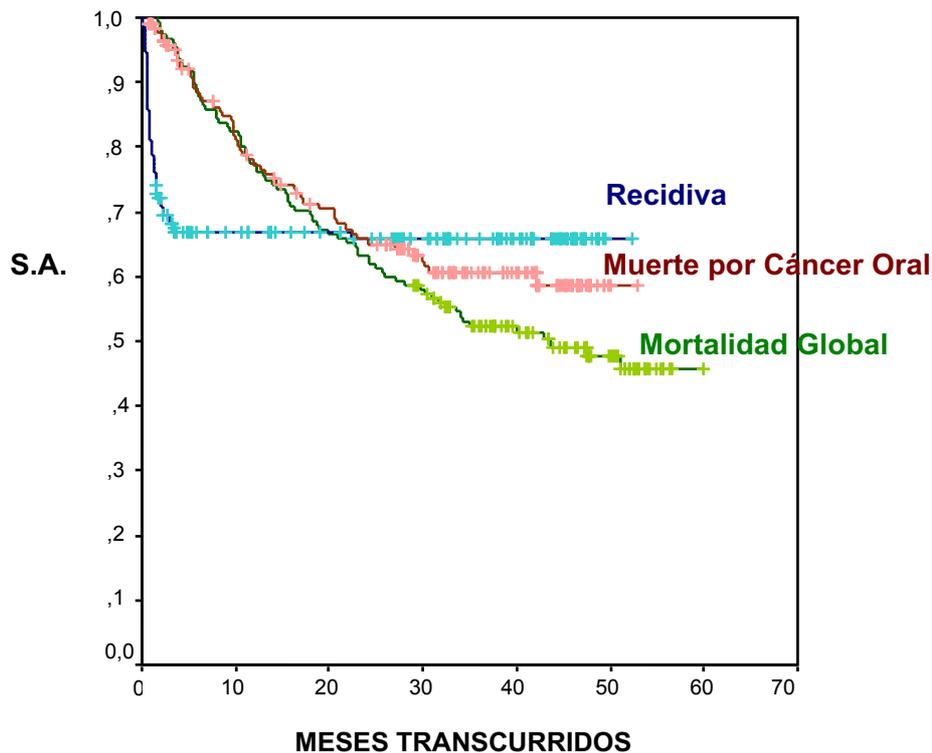
La mortalidad por otra causa maligna y la mortalidad por otras causas no malignas se mantenía estable a lo largo de los años con algo más del 2% y el 3% respectivamente de los casos cada año.

La supervivencia global media de los pacientes es de 37,6 meses con un error standard de 1,86 y un rango de 33,94 y 41,25 meses. La mediana de la supervivencia global es de 43,73 meses.

La supervivencia libre de enfermedad a los dos años del diagnóstico fue del 48,7% de los pacientes, y al cierre fue de 45,2% de los pacientes inicialmente incluidos.

La supervivencia global de nuestra cohorte fue de 87 casos al cierre del estudio, es decir de un 56,12%. La tasa de recidiva fue de 25,8%, y la mortalidad por cáncer oral del 33,54%.

Figura 6.1. Curvas de supervivencia de los tres desenlaces a estudio (mortalidad global, recidiva y muerte por cáncer oral) (S.A. supervivencia acumulada).



6.2.4. Variables biológicas

Vemos en la tabla 6.20. los resultados de las detecciones de marcadores virales en el tejido tumoral y de los anticuerpos en el suero de los pacientes.

- Detección del ADN del VPH en el tumor: únicamente en 4 pacientes se detectó ADN del VPH en el tejido tumoral de la biopsia, representando el 2,5% de los casos, en el 67,5% resultó negativo y en 10 casos el examen resultó inadecuado para determinar la positividad. En 37 pacientes no se realizó el test.
- Detección de anticuerpos contra la proteína L1 VLP del VPH 16 en sangre: en 5,7% la detección fue positiva, y 87,9% resultó negativa. En 10 pacientes no se realizó el test.
- Detección de anticuerpos contra la proteína E6 VLP del VPH 16 en sangre: sólo dos casos, 1,3% fueron positivos, y 93% negativos. En 9 pacientes no se realizó el test.
- Detección de anticuerpos contra la proteína E7 VLP del VPH 16 en sangre: en tres casos, 1,3%, fueron positivos, y 93% negativos. En 9 pacientes no se realizó el test.
- Cociente entre la positividad de una de las proteínas E6 y E7 del VPH 16 en sangre: en cinco casos, 3,2%, fueron positivos, y 91,1% negativos. En 9 pacientes no se realizó el test.

Tabla 6.20 Descripción de las variables biológicas de serología.

VARIABLES SEROLÓGICAS		
	n	(%)
ADN del VPH		
Negativo	106	(67,5)
Positivo	4	(2,5)
Inadecuado	10	(6,4)
No testado	37	(23,6)
AC contra la proteína L1 del VPH 16		
Negativo	138	(87,9)
Positivo	9	(5,7)
No testado	10	(6,4)
AC contra la proteína E6 del VPH 16		
Negativo	146	(93)
Positivo	2	(1,3)
No testado	9	(5,7)
AC contra la proteína E7 del VPH 16		
Negativo	145	(93)
Positivo	3	(1,3)
No testado	9	(5,7)
AC contra las proteínas del VPH E6/E7		
Negativo	143	(91,1)
Positivo	5	(3,2)
No testado	9	(5,7)

6.3. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos del cáncer de cavidad oral y orofaringe son aquellos conocidos para el resto de tumores de cabeza y cuello. El más importante de ellos se ha considerado el estadiaje clínico en el momento del diagnóstico y la localización del tumor primario.

Tal como hemos analizado en el apartado de la introducción, otras variables han sido estudiadas por diferentes autores para determinar el pronóstico en este tipo de tumores.

En el análisis de los resultados de nuestro trabajo hemos querido determinar el papel de dichos factores pronósticos conocidos (edad, sexo, localización y estadío clínico en el momento del diagnóstico), determinar el papel de otras variables relacionadas con estos tumores que no han quedado suficientemente aclaradas en la literatura, por resultados opuestos (como el nivel de escolarización, el síntoma debut, la demora del diagnóstico, la presencia de virus en las muestras tumorales o en la serología de los pacientes y el tratamiento realizado), así como determinar la importancia de unos factores relacionados con el cáncer oral que nunca han sido estudiados como posibles factores pronósticos (la ingesta de frutas y de vegetales).

Por un lado se ha realizado un análisis univariado de todas las variables seleccionadas como posibles factores pronósticos. Mediante las curvas de Kaplan-Meier se ha determinado la supervivencia de estos tumores respecto a cada una de estas variables. Además del estudio de supervivencia, se han aplicado estas curvas para otros dos desenlaces, quedando por tanto los resultados expuestos en cada una de las variables para los tres desenlaces: la mortalidad global, la recidiva y la mortalidad específica por cáncer oral.

Aquellas variables que hemos encontrado asociadas al pronóstico de forma univariada, las hemos incluido en un análisis multivariado, ajustado por edad, sexo, localización (cavidad oral, glándulas salivares y orofaringe) y estadío clínico (precoz, avanzado, IA), siendo estas dos últimas las variables más asociadas al pronóstico del cáncer oral, obteniendo una regresión de Cox con el objeto de determinar el efecto ajustado de cada variable en la supervivencia.

Para terminar hemos realizado un nuevo modelo multivariado donde se han incluido todas aquellas variables que han resultado en el análisis multivariado estadísticamente significativas, para tener el impacto final en el pronóstico del cáncer oral de cada una de las variables correctamente ajustadas.

6.3.1. Análisis univariado y multivariado

El objetivo en este análisis es determinar la supervivencia de los diferentes grupos en cada una de las variables determinadas, la tasa de recidiva y la mortalidad específica por cáncer oral.

El estudio univariado se ha realizado para cada una de las variables ajustadas por edad y sexo, determinándose también el Log Rank test.

Mediante el modelo multivariado, se puede ver el papel como factor pronóstico de las variables estudiadas, ajustadas por edad, sexo, localización y estadiaje.

6.3.1.1. Variables demográficas

Vemos en la tabla 6.21 el resultado del análisis de las variables edad y sexo.

- Sexo

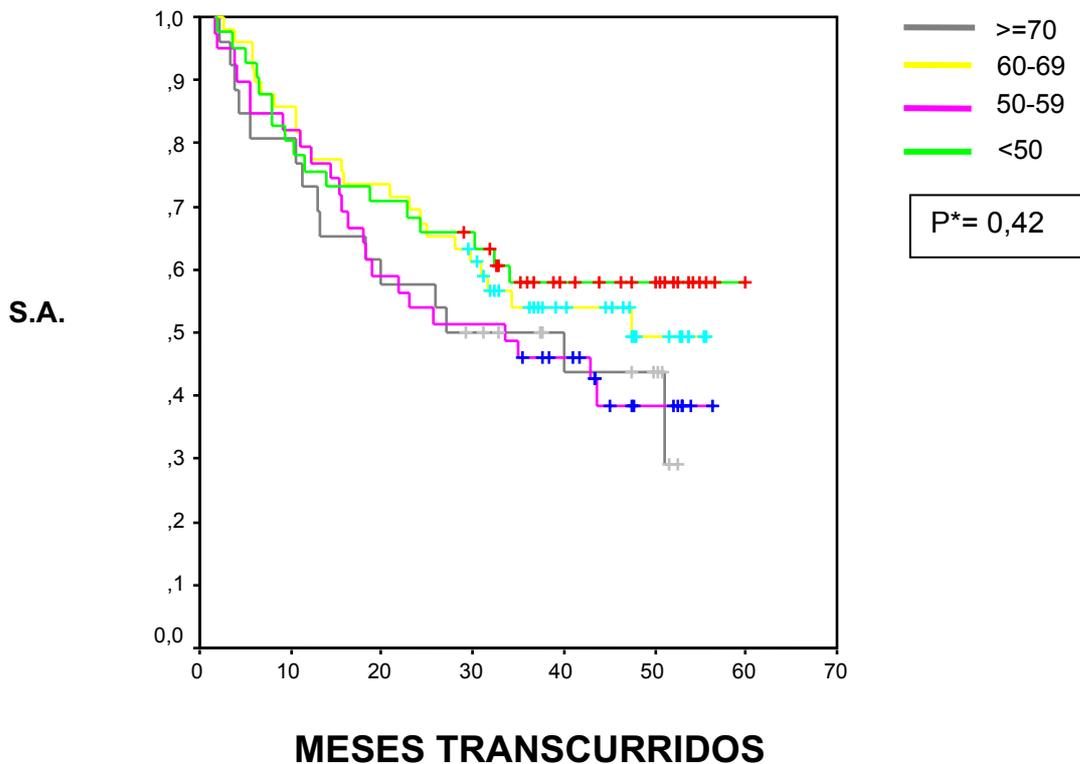
La mortalidad global, riesgo de recidivar y morir por cáncer oral era mayor en los hombres que en las mujeres, aunque no fue estadísticamente significativo, únicamente se asoció el sexo con el riesgo de morir por cáncer oral (tabla 6.12), aunque al ajustar por edad esta asociación desaparecía.

- Edad

En el análisis univariado, a pesar de que en ninguno de los desenlaces obtuvimos resultados estadísticamente significativos, el grupo de edad menor de 50 años, y el grupo de 60 y 69 años eran los que tenían mejor supervivencia de toda la población a estudio (Fig. 6.2.).

En el modelo multivariable, los pacientes mayores de 70 años, era el grupo con mayor mortalidad global (tabla 6.21.).

Figura 6.2. Análisis comparativo de la supervivencia global entre los diferentes grupos de edad (S.A. supervivencia acumulada).



* P: Valor de la P del Log Rank Test

- **Escolarización**

El grado de escolarización presentó un log rank test con una significación marginal en el caso de la recidiva de la lesión oral ($p=0,08$) (tabla 6.21.). Al ajustar en el análisis multivariado los pacientes no escolarizados presentaban una mejor supervivencia, menor riesgo de morir por cáncer oral y recidivar que los escolarizados aunque este resultado no fue estadísticamente significativo. Tampoco el análisis de las tendencias de los años de escolarización reflejaban un resultado estadísticamente significativo.

6.3.1.2. Variables de hábitos tóxicos

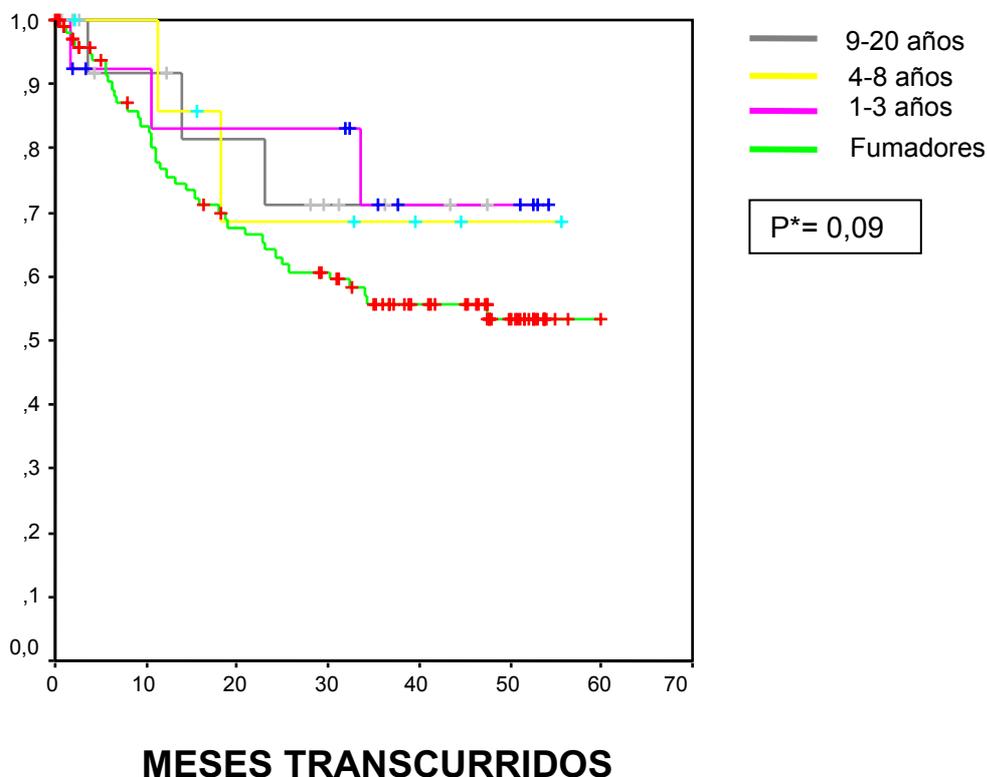
El consumo de tabaco antes del diagnóstico no era estadísticamente significativo ni para la supervivencia, ni la recidiva ni la mortalidad por cáncer oral. Aunque la tendencia en el riesgo de morir o de recidivar era menor en los exfumadores y todavía menor en los que nunca habían fumado. Al contrario que en la mortalidad por cáncer oral en los que el riesgo de morir por éste era mayor en aquellos pacientes que nunca habían sido fumadores (tabla 6.22.).

Al estudiar el impacto del análisis univariado de la variable consumo de cigarrillos al día con respecto a la recidiva, aquellos que fumaban entre 19-22 cigarrillos al día presentaban mayor índice de recidiva que aquellos que nunca habían fumado ($p=0,08$). Mientras que el resto de pacientes fumadores de otras cantidades de cigarrillos presentaban menos recidiva que los que nunca habían sido fumadores (tabla 6.22.). Ajustando en el análisis multivariado encontramos que, la tasa de recidiva iba aumentando a medida que se incrementaba el número de cigarrillos consumidos, aunque las cifras no llegaron tampoco a ser estadísticamente significativas. Respecto a la mortalidad global y la específica por cáncer oral, el patrón obtenido en el análisis univariado se mantenía en el multivariado.

Respecto a los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico, no obtuvimos tampoco datos estadísticamente significativos. Aquellos pacientes que habían abandonado recientemente el consumo de tabaco, presentaban un riesgo parecido a los fumadores activos, pero a medida que aumentaban los años del abandono del hábito, aparecía una progresiva reducción del riesgo de morir, recidivar y morir específicamente por cáncer oral (Fig. 6.3.).

En el análisis multivariado, encontramos una tendencia con significación marginal ($p=0.09$), respecto al incremento de los años sin fumar y el menor riesgo de morir por cáncer oral (tabla 6.22.).

Figura 6.3. Gráfico de mortalidad por cáncer oral respecto a los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico (S.A. supervivencia acumulada).



* P: Valor de la P del Log Rank Test

Los pacientes que nunca habían sido fumadores, presentaban un mayor porcentaje de diagnóstico en estadio precoz, que aquellos que habían sido fumadores alguna vez, pero respecto a la supervivencia encontramos que el grupo de pacientes que nunca habían sido fumadores, pero se diagnosticaban en estadio clínico avanzado, presentaban mayor mortalidad por cáncer oral que los otros grupos de estudio.

El análisis crudo del consumo de tabaco después del diagnóstico no se asociaba a un peor pronóstico ni a un mayor índice de recidiva. El análisis multivariado demostró que aquellos pacientes que abandonaron dicho hábito tras el diagnóstico presentaban mejor supervivencia y menor riesgo de morir por cáncer oral que los que seguían fumando ($p > 0.05$), pero el riesgo de recidivar era mayor para aquellos pacientes que habían dejado de fumar desde el diagnóstico, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los resultados respecto al consumo de alcohol fueron muy aleatorios y no significativos (tabla 6.23.). No encontramos resultados estadísticamente significativos con lo que respecta a la supervivencia, recidiva ni mortalidad por cáncer oral. De todos modos aquellos pacientes bebedores activos y sobretudo los exbebedores presentaban mayor índice de mortalidad que los nunca bebedores. Datos que se mantienen en el análisis multivariado donde vemos que los pacientes que nunca habían fumado, presentaban menos mortalidad global y específica por cáncer oral aunque la tasa de recidivas era mayor que los otros dos grupos de población.

En el análisis univariado, no encontramos resultados significativos ($p > 0.05$) respecto a las variables del consumo acumulado de gramos de alcohol al día ni los años que los pacientes habían abandonado el hábito alcohólico. En el multivariado, existía una tendencia a aumentar el riesgo de morir por cáncer oral a medida que aumentaba el consumo acumulado de alcohol ($p = 0,05$). También a medida que aumentaban los años del abandono del hábito enólico disminuía el riesgo a morir por cáncer oral, con una significación marginal de la tendencia.

Respecto al consumo de alcohol tras un año del diagnóstico, a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos, aquellos pacientes que habían abandonado el alcohol tras el diagnóstico, presentaban menor tasa de mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral que los que seguían fumando (tabla 6.23.).

6.3.1.3. Variables de hábito dietético

- Ingesta de vegetales

Las variables que hacen referencia a la ingesta de vegetales a la semana, son unas de las que tienen mayor impacto estadístico en nuestra serie.

El consumo de vegetales antes del diagnóstico se presentó como un factor protector para cada uno de los desenlaces (Fig. 6.4.). La ingesta de más de ocho porciones de vegetales a la semana se asociaba con un menor riesgo de morir, recaer y morir por cáncer oral que aquellos con ingesta inferior a 4 (resultados estadísticamente significativos). La ingesta intermedia entre 4 y 7 porciones, también disminuía la mortalidad global, el riesgo de recaer y morir por cáncer oral que la ingesta menor aunque, en este caso, no en todos los desenlaces resultó estadísticamente significativo (tabla 6.24.).

Cuando ajustamos el análisis multivariado encontramos que todavía se reforzaba más la asociación estadística. La ingesta elevada de vegetales disminuía el riesgo de cada uno de los tres desenlaces. La tendencia de la variable, a medida que se incrementaba el consumo de vegetales, resultó ser también estadísticamente significativa, al incrementar el consumo se reducía la probabilidad de morir, de recidivar y de morir por cáncer oral (tabla 6.24.). Las tendencias encontradas en los tres estados son decrecientes y con significación estadística ($p < 0,05$).

La ingesta de vegetales al cabo de un año del diagnóstico, siguiendo el mismo patrón que el cuestionario realizado al incluirse el paciente al estudio, nos mostró datos muy parecidos. El estudio del consumo de vegetales tras el diagnóstico también demuestra, en el análisis univariado, una asociación fuertemente positiva con la supervivencia (Fig. 6.5.). El riesgo de morir ($p=0,01$), recidivar ($p=0,09$) y de morir por cáncer oral ($p=0,01$), era menor en aquellos pacientes con ingesta superior a 8 porciones de vegetales a la semana, respecto a aquellos pacientes con 4 o menos porciones ingeridas de vegetales a la semana.

En el análisis multivariado, la asociación estadística entre una mayor ingesta de vegetales y un menor riesgo a morir, recidivar y morir por cáncer oral, se mantenía estadísticamente significativa.

Como hemos comentado en el análisis descriptivo de las variables, el consumo de vegetales tras el diagnóstico era una variable dependiente del consumo previo al diagnóstico ($p < 0,05$) (tabla 6.7) por lo que los resultados obtenidos al analizar la variable ingesta de vegetales después del diagnóstico se ve directamente relacionada por los datos de la variable del consumo de vegetales antes del diagnóstico.

- Ingesta de frutas

No encontramos valores estadísticamente significativos entre las diferentes cantidades de ingesta de fruta a la semana y los desenlaces estudiados. Estos resultados se mantienen estables también al cabo de un año del diagnóstico ($p>0,05$) (tabla 6.24.).

En el modelo multivariado, tampoco se ha encontrado, en la ingesta de frutas, una asociación tan fuerte como en el consumo de vegetales (tabla 6.24.). De todos modos, aquellos pacientes que comían más fruta recidivaban menos y morían menos por el cáncer oral ($p>0,05$) (Fig. 6.6.). En el caso de la supervivencia el resultado era más heterogéneo, los que más frutas comían (igual o más de 8 piezas de fruta a la semana) morían más que los que comían menor cantidad de ésta ($p>0,05$).

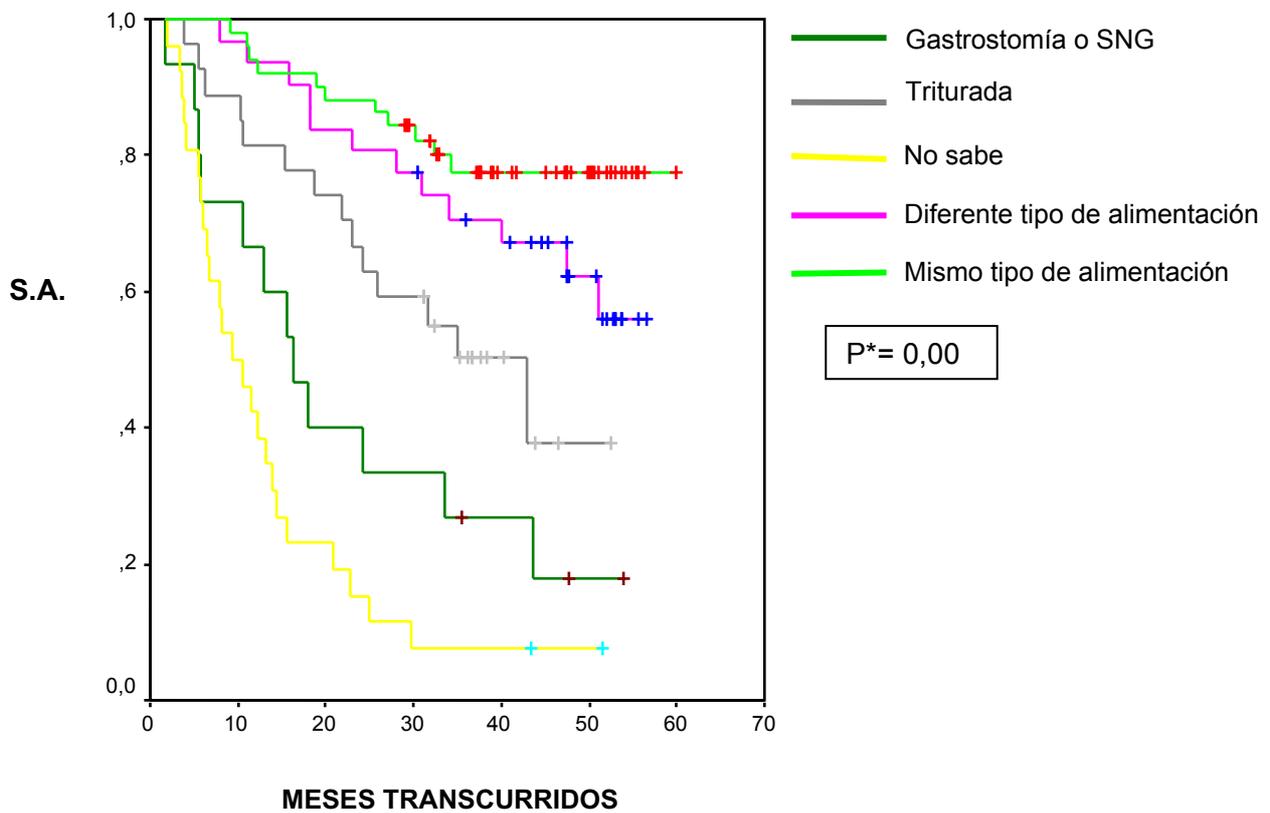
Tras el primer año del diagnóstico de la enfermedad, no existía relación estadística con la supervivencia, la recidiva ni la mortalidad por cáncer oral. De todos modos, en todos los desenlaces, resultó que la ingesta mayor de frutas disminuía el riesgo de cada uno de estos hechos ($p>0,05$). Tampoco la tendencia de estos resultados fue significativa.

También el consumo de frutas tras el diagnóstico resultó ser una variable dependiente del consumo de frutas antes del diagnóstico ($p=0,00$).

- Alimentación

La variable alimentación hacía referencia al tipo de ingesta que hacían los pacientes tras el tratamiento recibido. Los pacientes que ingerían el mismo tipo de alimentos que antes del diagnóstico, es decir, que no habían modificado el hábito dietético, y aquellos que sí que lo habían modificado, pero podían continuar comiendo por boca presentaban mejor supervivencia, menos riesgo de recidiva y menor riesgo de morir por cáncer oral que aquellos que no ingerían por boca (tabla 6.24.) (Fig. 6.7.).

Figura 6.7. Análisis de la supervivencia global entre los diferentes grupos de tipo de alimentación tras el diagnóstico (S.A. supervivencia acumulada).



* P: Valor de la P del Log Rank Test

6.3.1.4. Variables clínicas

- Síntoma debut de la enfermedad

La categoría del síntoma debut que agrupaba otros síntomas, era la que presentaba mayor riesgo de mortalidad global y específica por cáncer oral, resultado esperado pues incluía otros síntomas más graves como hemoptisis o síntomas relacionados con las metástasis a distancia (LR=0,04 y 0,04, respectivamente) (tabla 6.25.). Siendo la adenopatía el síntoma de referencia, los pacientes con lesiones orales o bien dolor oral y faríngeo, presentaban menor riesgo en cualquiera de los tres desenlaces.

Al ajustar los datos en el análisis multivariado, los resultados eran muy parecidos, sin obtener, tampoco, valores estadísticamente significativos (tabla 6.25.).

- Localización de la lesión

Los resultados de esta variable fueron estadísticamente significativos únicamente en la recidiva de la lesión, tanto en el análisis univariado como multivariado, (Fig. 6.8.). Los pacientes con lesiones de glándulas salivares presentaron un riesgo de recidivar superior a las lesiones de cavidad oral. Respecto a las diferentes localizaciones en la cavidad oral, las lesiones de encía presentan la mayor tasa de recidiva, con significación estadística (tabla 6.25.).

- Demora del diagnóstico

Este dato es también uno de los resultados más concluyentes del estudio. Al considerar demora transcurridos un mes desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico, resultó que fue estadísticamente significativa esta variable para la recidiva (LR=0,03) y en el margen de la significación para la mortalidad por cáncer oral (LR=0,1) (tabla 6.26.). Al analizar el estudio multivariado, esta asociación era todavía más fuerte e incluso era significativo, con el doble de riesgo de morir por cáncer oral en aquellos pacientes con demora diagnóstica.

En cuanto a la reclasificación de la demora en uno y tres meses, encontramos tanto en el análisis univariado como en el multivariado, una asociación entre el incremento de los meses de demora y el aumento del riesgo de recidiva y de mortalidad por cáncer oral; la mortalidad global presentaba también una tendencia a incrementarse con los meses de demora, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (Fig. 6.9.).

Figura 6.8. Análisis de la supervivencia global de la variable localización de la lesión (S.A. supervivencia acumulada).

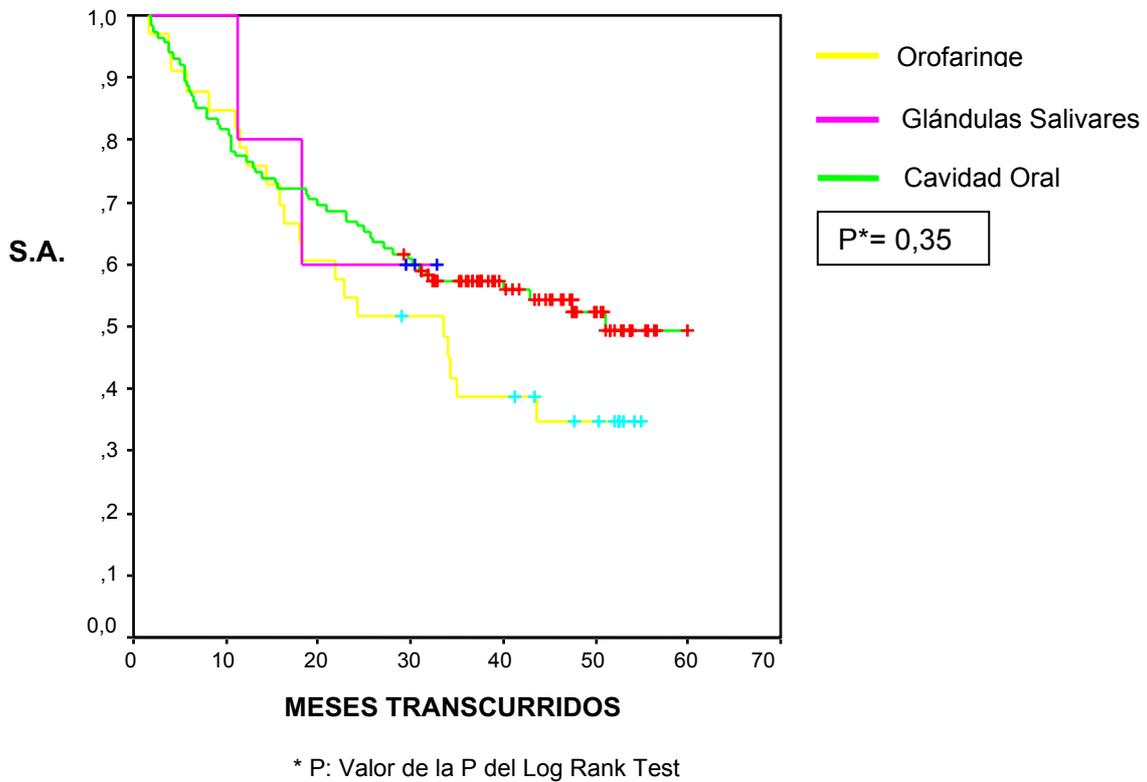
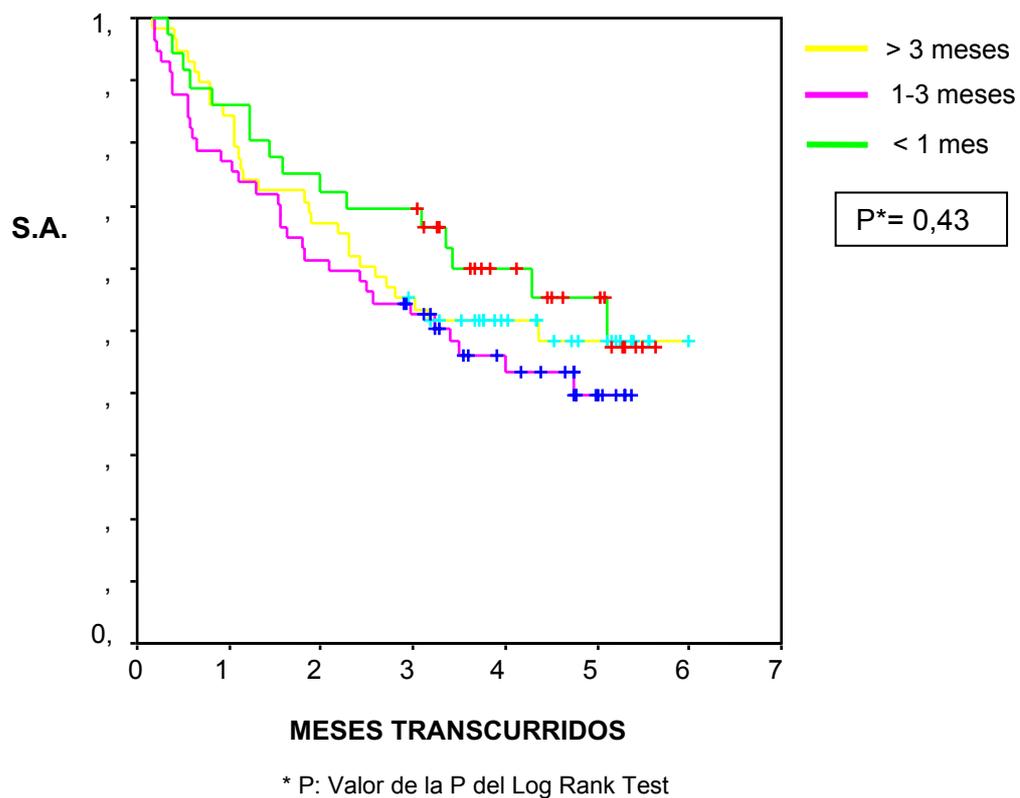


Figura 6.9. Análisis de la supervivencia global entre los grupos de demora del diagnóstico (S.A. supervivencia acumulada).



- Estadío clínico

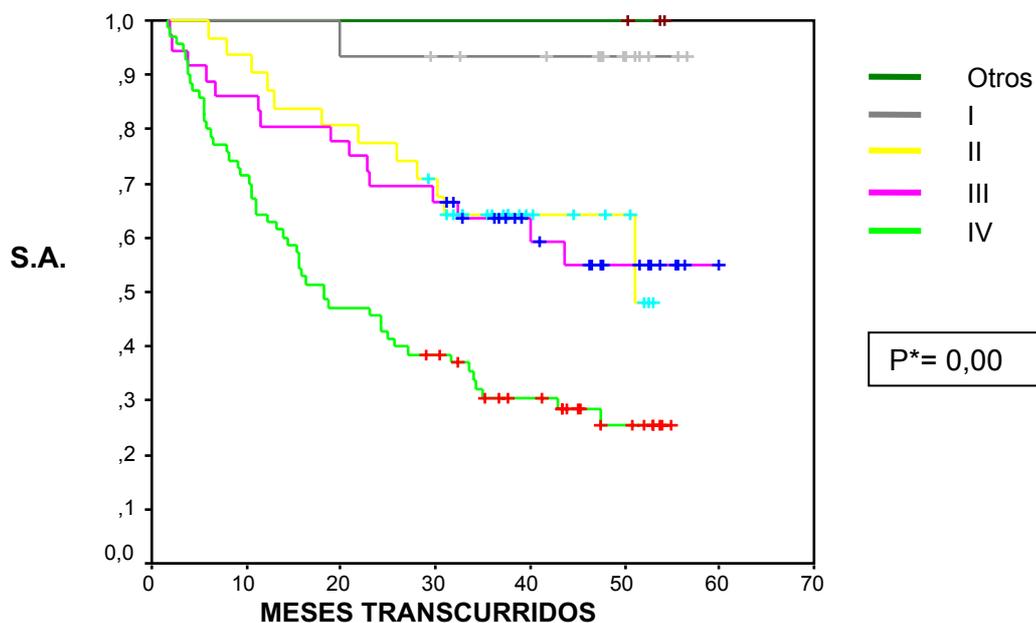
En el análisis univariado, el estadío clínico agrupado por precoz, avanzado y linfoma, resultó estadísticamente significativo tanto en la mortalidad global ($p=0,00$), recidiva ($p=0,09$) y la muerte por cáncer oral ($p=0,00$), (tabla 6.27.). Estos resultados se mantienen en el análisis ajustado por edad, sexo y localización. Los dos pacientes con linfoma del estudio presentaron una supervivencia del 100%, sin recidiva.

En la variable que clasifica los diferentes estadios clínicos, se invirtió el orden de los subgrupos, puesto que en el estadío clínico I habían pocos de los desenlaces estudiados. Este inconveniente lo solventamos, invirtiendo los subgrupos siendo por tanto el subgrupo de referencia el estadío clínico IV.

En la clasificación por estadios encontramos resultados estadísticamente significativos en la mortalidad global y la mortalidad por cáncer oral (Fig. 6.10.). A medida que disminuye el estadío clínico en el diagnóstico el pronóstico tanto de mortalidad global como por cáncer oral, mejora y disminuye, por tanto, el riesgo de muerte.

El estadío clínico se mantenía invariable con resultados estadísticamente significativos en todos los desenlaces del análisis multivariado (tabla 6.27.). El riesgo de recidivar descendía a medida que iba disminuyendo el estadío clínico con una tendencia decreciente significativa ($p= 0,03$). La tendencia de la mortalidad global y la específica por cáncer oral, también eran estadísticamente significativas. A menor estadío clínico, menor riesgo de recidivar y morir por cáncer oral.

Figura 6.10. Análisis de la supervivencia global entre los diferentes estadios clínicos (S.A. supervivencia acumulada).



* P: Valor de la P del Log Rank Test

- Estadio patológico

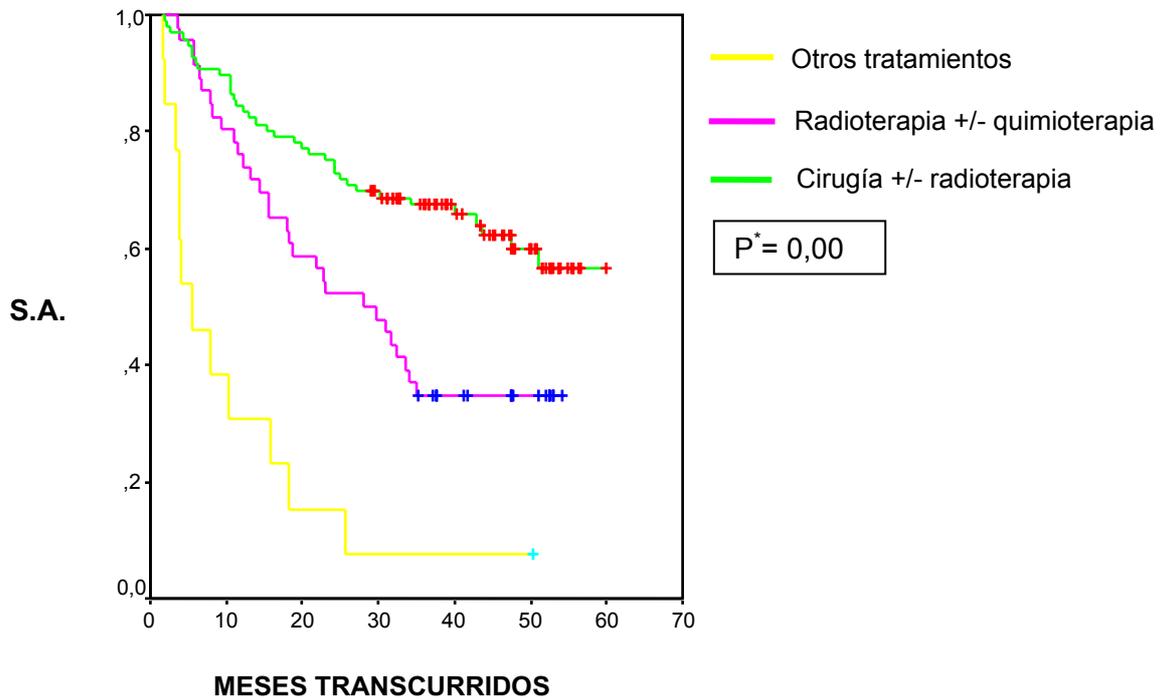
Esta variable presentaba unos resultados estadísticamente significativos en todos los desenlaces, cuya asociación se mantenía en el análisis multivariado. Los estadios patológicos avanzados presentaban mayor riesgo de mortalidad global, recidiva y mortalidad por cáncer oral respecto a los estadios precoces (tabla 6.27.).

- Tratamiento

El análisis univariado de la variable tratamiento evidenciaba que existía una asociación estadísticamente significativa entre la modalidad terapéutica utilizada y la mortalidad tanto global como por cáncer oral (LR=0,00). Los pacientes tratados con radioterapia asociada o no a quimioterapia presentaban el doble del riesgo de mortalidad global y específica por cáncer oral que los tratados con cirugía (tabla 6.27.) (Fig. 6.11.). Respecto a la recidiva, a pesar de no encontrar resultados estadísticamente significativos, los pacientes tratados con radioterapia con o sin quimioterapia, presentaban una tendencia a recaer mayor que los tratados quirúrgicamente.

El análisis del tratamiento una vez ajustado por edad, sexo, estadiaje y localización, influía también de manera significativa en los resultados obtenidos de mortalidad (tabla 6.27.). El incremento del riesgo de mortalidad global y específica por cáncer oral, en aquellos pacientes tratados con radioterapia con o sin quimioterapia, todavía era más acusado en el análisis multivariado. En el apartado de otros tratamientos, donde se incluía el tratamiento paliativo, el riesgo de morir, como era de esperar, era incluso mucho más elevado. Respecto a la recidiva, el riesgo también era mayor en aquellos pacientes tratados sin cirugía aunque en este caso los resultados no fueron significativos.

Figura 6.11. Análisis de la supervivencia global entre las diferentes modalidades terapéuticas (S.A. supervivencia acumulada).



* P: Valor de la P del Log Rank Test

6.3.1.5. Variables biológicas

No obtuvimos resultados estadísticamente significativos en ninguna de las variables estudiadas para ninguno de los desenlaces (tabla 6.28.). Tampoco al aplicar el análisis multivariado, tuvimos resultados estadísticamente significativos, tanto para la detección del ADN del VPH, como para la detección de anticuerpos contra las proteínas del VPH.

6.3.2. Modelo final de análisis multivariado

Finalmente realizamos un modelo de análisis estadístico, ajustado por todas aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis multivariado inicial.

Los resultados se muestran en la tabla 6.29. Pacientes de edad avanzada tenían más riesgo de morir que aquellos pacientes más jóvenes, este dato fue estadísticamente significativo tanto en la mortalidad global como específica por cáncer oral. En el caso de la recidiva, los pacientes de edad avanzada, recidivaban menos que los jóvenes. En este caso, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos, los pacientes jóvenes, presentaban menos riesgo de morir que el resto de grupos de pacientes, mientras que en la recidiva, fueron los que tuvieron el riesgo de recidivar más alto.

Respecto al sexo, no obtenemos datos significativos, pero en los tres desenlaces, el riesgo es menor en las mujeres que en los hombres.

No obtuvimos datos estadísticamente significativos respecto a la localización.

El estadio clínico avanzado, siguió siendo un factor pronóstico en los tres desenlaces, con datos estadísticamente significativos. Pacientes con estadios avanzados, presentaban mayor riesgo a morir, recidivar y morir por cáncer oral que el resto de categorías.

Respecto a la demora del diagnóstico, a pesar de que encontramos que pacientes con mayor demora, presentaban una tendencia a aumentar el riesgo de mortalidad global y específica por cáncer oral, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos. El riesgo de recidivar, sí que era mayor en pacientes con demora más avanzada del diagnóstico, que aquellos pacientes que se diagnosticaban más precozmente, este análisis mostró resultados estadísticamente significativos.

La ingesta de vegetales sigue siendo también una variable asociada y estadísticamente significativa en los tres desenlaces. El incremento en el consumo de vegetales se asociaba con un menor riesgo a morir, recidivar y morir por cáncer oral; este riesgo disminuía a medida que se incrementaba el consumo de piezas de vegetales a la semana.

7. DISCUSIÓN

Al abordar cualquier cuestión en relación con los tumores de cabeza y cuello hay que tener presente la gran diversidad, tanto histológica como territorial, de neoplasias que podemos observar. Según el tipo histológico del tumor y su localización o región anatómica donde asiente éste, intervendrán unos determinados factores de riesgo, serán distintas las características epidemiológicas, sintomatología, forma de progresión de la enfermedad, estrategia terapéutica y pronóstico⁽¹⁹⁾.

Con esta reflexión queremos remarcar la necesidad de homogeneizar localizaciones para poder estudiar una zona determinada y establecer las características propias de esta localización, con sus factores de riesgo, características clínicas y oncológicas y sus factores pronósticos.

La cavidad oral y la orofaringe son zonas anatómicamente contiguas, comparten tanto la anatomía, existiendo zonas de solapamiento, como la exposición a factores de riesgo (mismo contacto en cavidad oral y orofaringe al tabaco y al alcohol). Por lo tanto, comparten también factores pronósticos que vienen determinados por la similitud de todos los anteriormente nombrados.

Estas similitudes nos han llevado a realizar un estudio para aportar al conocimiento médico la importancia de la detección de factores pronósticos que puedan predecir la evolución clínica de un paciente.

La asociación entre tabaco y alcohol como factores de riesgo ha sido ampliamente analizada en la literatura médica, considerándose éstos los factores de riesgo más importantes en el cáncer oral y en la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello. A pesar de identificar estos factores de riesgo, la incidencia del cáncer de cabeza y cuello entre la población sin hábitos tóxicos no es despreciable, por lo que en las últimas décadas se han llevado a cabo muchos estudios para detectar nuevos factores de riesgo para este tipo de tumores. Los virus del papiloma humano entraron en la década de los noventa como posibles agentes etiológicos a tener en cuenta en la patogenia del cáncer oral. La similitud histológica entre esta zona anatómica y el cérvix femenino, hizo sospechar un posible papel de estos virus en los cánceres orales.

Sobre el comportamiento biológico del cáncer oral, nos interesa identificar aquellos factores pronósticos, que puedan predecir al clínico la evolución de la enfermedad.

El estadio clínico, la localización de la lesión y el sexo, han sido factores asociados con la supervivencia al igual que en otros cánceres de otras localizaciones.

Los estudios de biología molecular y marcadores genéticos también han corroborado que la detección de determinadas anomalías moleculares puede predecir precozmente la evolución de la enfermedad, pudiendo considerarse éstos como factores pronósticos. Sin embargo, el estudio de estos marcadores no está exento de problemas, tanto económicos como logísticos, que conlleva la imposibilidad de llevar a cabo estas determinaciones.

Por lo tanto, la investigación clínica nos conduce a la detección de ciertos hábitos que puedan quedar muy al alcance del clínico mediante el interrogatorio, y que puedan incluirse dentro de los conocimientos de la población general, como es el papel de la dieta, en concreto la ingesta de verduras y frutas entre la población a estudio, como factor pronóstico del cáncer oral.

7.1. ESTUDIAR LA PREVALENCIA DEL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE EN LA CIUTAT SANITÀRIA I UNIVERSITÀRIA DE BELLVITGE, HOSPITAL DE TERCER NIVEL UBICADO EN EL ÀREA DEL BAIX LLOBREGAT DE BARCELONA.

En nuestro estudio identificamos un total de 220 casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe (localizaciones del ICD-10 141, 142, 143, 144, 145, 146), en el período de noviembre de 1996 hasta abril de 1999. Este número de casos no se corresponde con el total de enfermos diagnosticados y tratados en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge puesto que la incidencia real es más elevada.

En la introducción del tema hemos comentado que la tasa de incidencia anual en Catalunya del cáncer oral se estima de 19,1/100.000 habitantes en los hombres y de 2,5/100.000 habitantes en las mujeres⁽¹²⁾. En la CSUB se diagnosticaron en 1998 un total de 160 tumores al año de las localizaciones a estudio, cavidad oral, glándulas salivares y orofaringe. Esta incidencia representa el 4,26% de todos los tumores malignos diagnosticados anualmente en este centro⁽⁹⁾.

Como se ha explicado en el apartado de la metodología del estudio, únicamente se incluyeron en el protocolo los que cumplían los criterios de inclusión ya definidos y además debíamos disponer de muestras biológicas para cada uno de ellos así como del cuestionario entrevista. El motivo más frecuente de exclusión del estudio fue que el tratamiento se administró al paciente antes de poder completar todo el procedimiento de inclusión en el estudio.

El ritmo de diagnóstico por año a lo largo de los 30 meses que duró el estudio fue muy dispar con la inclusión más alta de casos en 1997 con un total de 87 casos incluidos. El motivo por el cual valoramos que la inclusión de casos fue tan irregular es, en primer lugar, que la investigadora se responsabilizó de la inclusión de los pacientes desde el inicio del estudio y durante todo el año 1997, y posteriormente llevó a cabo todo el seguimiento de los casos. La inclusión de los casos en los años posteriores se realizó en diferentes servicios no existiendo un responsable directo encargado de la recolección de pacientes, por lo que muchos casos no pudieron ser incluidos.

7.2. DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE A ESTUDIO.

Las características demográficas de nuestra cohorte de pacientes a estudio coinciden con la mayoría de trabajos publicados. El rango de edad con mayor incidencia corresponde al grupo entre 60 y 69 años. Las series publicadas en la literatura señalan que en conjunto los cánceres de cabeza y cuello presentan una mayor incidencia entre el grupo de edad de 60 y 69 años^(19,20,54,91).

Algunos autores reportan que pacientes con estadio avanzado presentaban una mayor proporción de casos mayores de 65 años⁽²⁰⁾. En nuestra serie, el diagnóstico en estadios avanzados es el más frecuente en todos los grupos de edad, puesto que éste representa el 68,8% de la muestra. De todos modos los pacientes entre 60 y 69 años presentaban el porcentaje más alto del grupo de pacientes con estadios precoces de la enfermedad, mientras que aquellos pacientes entre 50 y 59 años, presentaban el mayor porcentaje de pacientes con estadios avanzados.

Por otro lado las series publicadas apuntan a una baja incidencia de este tipo de lesiones en pacientes jóvenes menores de 40 años⁽²⁰⁾. Nosotros hemos clasificado un grupo de pacientes menores de 50 años que representan el segundo grupo de edad por orden de frecuencia en nuestra cohorte de pacientes, representando el 26,1% de los casos. El rango de casos está entre 37 y 91 años. Por lo que disponemos de muy pocos casos por debajo de 40 años.

También en nuestro estudio tenemos un predominio del sexo masculino entre los casos incluidos con una relación de 8:1. En comparación con otras series de la literatura, esta relación es de 6:1 o incluso autores reflejan una relación de 2:1^(18,20,65,99). Si comparamos con trabajos realizados en el estado español vemos que la incidencia de cáncer oral es siete veces más frecuente en el hombre que en la mujer^(12,19), resultado muy similar a nuestra serie. El hecho de que estos tipos de tumores estén tan relacionados a factores de riesgo como el tabaco y el alcohol nos demuestra que entre las mujeres de nuestro estudio no existe mucha incidencia de tabaquismo y alcoholismo, por lo que la tasa de estos tumores es muy baja todavía en este sexo, incluso por debajo de la media de la Comunidad Europea situándose entre los grupos poblacionales con menor incidencia de mujeres con cáncer oral, es decir, las mujeres africanas, las del sur de Europa y la población femenina japonesa de los E.E.U.U.⁽¹²⁾. A pesar de que los estudios epidemiológicos españoles señalan que la

tasa de tabaquismo y alcoholismo se está equiparando con la de los hombres⁽¹²⁾, encontramos en nuestra serie todavía una baja incidencia de éstos hábitos⁽²²⁾. Por lo tanto debemos esperar en un futuro un incremento de la tasa de incidencia de cáncer oral entre las mujeres que podría incluso equipararse a la tasa de los hombres.

El consumo de tabaco en nuestra serie evidencia el impacto de esta variable en relación con el desarrollo del cáncer. Mientras que el consumo de tabaco en la población general en Cataluña en 1994 era del 46,3% entre los hombres y del 25,6% entre las mujeres⁽¹²⁾, la distribución en nuestra cohorte queda totalmente alterada en los hombres donde la tasa de tabaquismo es de 69,9% de pacientes fumadores activos en el momento del diagnóstico y de 27,2% de exfumadores, mientras que entre las mujeres el porcentaje de tabaquismo está en el 28,6% de fumadoras activas y 71,4% nunca han sido fumadoras, no habiendo en este grupo de población de mujeres exfumadoras. Vemos por lo tanto que la tasa de fumadores varones es mucho mayor entre nuestra población de estudio que la población general y también algo mayor entre las mujeres de nuestro estudio aunque esta diferencia no es tan marcada como en el caso de los hombres. Otros autores cifran el porcentaje de consumo excesivo de tabaco entre la población con cáncer de cabeza y cuello a estudio del 75%⁽²²⁾, valor algo por debajo de lo reportado en nuestro estudio, donde el 97,1% de los pacientes habían sido fumadores o eran fumadores activos.

Añadir a estos datos que el 31,2% de los pacientes de nuestro estudio eran grandes fumadores con consumos superiores a 35 cigarrillos al día. A pesar de que entre todos los grupos de hábito tabáquico predominaba el diagnóstico en estadios avanzados dado el alto porcentaje de este estadio en nuestra cohorte de pacientes, los pacientes que nunca habían sido fumadores y aquellos exfumadores presentaban un ligero aumento del porcentaje de tumores diagnosticados en estadios precoces que aquellos grandes fumadores activos cuyo diagnóstico se realizaba en estadios avanzados en cerca del 75% de los casos. Ha sido demostrada también por otros autores^(12,23,24,98), la relación entre dosis y desarrollo de la enfermedad con un mayor riesgo directamente proporcional a la intensidad y duración de la exposición.

Al interrogar a aquellos pacientes que eran fumadores activos en el momento del diagnóstico acerca del hábito tabáquico tras un año del mismo, sólo el 34,9% de los pacientes seguían fumado, mientras que el 65,1% decían haber abandonado este hábito. Este dato queda sujeto a la fiabilidad de las respuestas dadas por los pacientes puesto que no podíamos comprobar biológicamente la presencia de nitrosaminas ni en sangre ni en orina y la pregunta era dirigida al paciente directamente. Este resultado

nos ha sorprendido puesto que en la práctica diaria encontramos un elevado número de pacientes que tras el tratamiento de la lesión mantienen el hábito tabáquico, muy a menudo a escondidas, aunque con frecuencia en menores cantidades. Por lo tanto dudamos que un número tan alto de pacientes hayan dejado de fumar tras el diagnóstico. Dado el elevado riesgo que presentan los pacientes que tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello sigan fumando y desarrollen posteriormente un segundo primario, es importante el insistir en el abandono del hábito tabáquico durante el seguimiento⁽⁷⁹⁾.

Los datos observados en el consumo de alcohol son muy parecidos al consumo de tabaco. Se estima que el consumo de alcohol en grandes cantidades se presenta entre el 8 y el 12% de la población en ciudades industrializadas⁽²³⁾. La prevalencia del alcoholismo entre la población con cáncer de cabeza y cuello es entre el 30 y 90%⁽⁶¹⁾. En nuestra serie el 94,2% de los pacientes habían sido bebedores en algún momento de su vida, siendo bebedores activos en el diagnóstico el 70,1% de ellos. Podemos ver que nuestro grupo a estudio presentaban una elevada incidencia de alcoholismo que además se producía en grandes cantidades puesto que el 33,1% de los pacientes ingerían más de 151 gramos de alcohol al día. Esto podría explicarnos la elevada tasa de diagnósticos en estadio avanzado de la enfermedad muy por encima también de lo publicado en la literatura.

Respecto a los pacientes bebedores activos en el diagnóstico, tras un año del mismo decían seguir bebiendo el 49,5%. En este punto también nos encontramos como en el tabaco en el que no se hizo ninguna comprobación biológica de las respuestas dadas por los pacientes.

La ingesta de frutas y verduras entre la población con cáncer de cabeza y cuello, y concretamente en el cáncer oral, se ha cifrado por debajo de los valores de ingesta de la población general, esta disminución del consumo se asocia como un factor de riesgo para desarrollar cáncer oral⁽²⁹⁾. En nuestro estudio, comparando con el grupo control del estudio de casos-contróles paralelamente realizado encontramos una cierta tendencia a la menor ingesta de verduras entre los afectados de cáncer oral.

Respecto a la calidad de vida y en concreto al tipo de alimentación que pueden mantener los pacientes tras los tratamientos agresivos establecidos para el cáncer oral, conlleva una mutilación importante, que en ocasiones, condiciona posteriormente una peor ingesta por boca de los alimentos llamados protectores como son las verduras y las frutas. En nuestro estudio, los pacientes durante el primer año después del diagnóstico ingerían menos cantidades tanto de fruta como de verdura. De todos

modos, tal y como reportan otros autores⁽¹⁰⁴⁾ la ingesta por boca de los pacientes a estudio, tras el tratamiento quirúrgico, es mejor que los tratados mediante protocolos de conservación de órgano, aunque estos autores lo han asociado únicamente al cáncer de laringe.

La cavidad oral se presenta como la localización más frecuente, seguida de la orofaringe y por último las glándulas salivares. Este resultado se equipara a los datos obtenidos de la literatura^(14,19). La lengua (141) también es la localización más frecuente en la literatura^(19,20). En nuestra serie la sublocalización más frecuente es la lengua móvil, con el 28,4% de los casos, seguido por el área retromolar, también con el 28,4%, y en tercer lugar la orofaringe (22,6%), mientras que otros autores sitúan tras la lengua como localización más frecuente con una frecuencia del 55 al 25% de los casos seguidos por la orofaringe con el 23%^(19,20). Esta ligera diferencia nos podría explicar en parte el hecho de que encontremos tumores con estadio clínico tan avanzado, puesto que el área retromolar representa la segunda localización más frecuente en nuestro estudio y éste tiene las características de ser un tumor rápidamente infiltrante a zonas óseas convirtiéndose con frecuencia en tumores con estadios avanzados.

Hemos encontrado también una diferencia bastante importante entre los estadios diagnósticos de nuestra cohorte de estudio y la literatura médica no española publicada. Algunos autores⁽⁶⁵⁾ establecen un porcentaje de diagnóstico del cáncer oral en estadios precoces de casi el 60%, mientras que nuestra casuística demuestra que sólo el 29,9% de los casos eran precoces y que el 68,8% de los mismos se diagnosticaron en estadios avanzados. Datos que sí que coinciden con otras publicaciones en las que se incluyen casos españoles^(17,19,29). Como hemos comentado con anterioridad el hecho de existir un alto porcentaje de pacientes con hábitos tóxicos muy importantes así como la presencia de un elevado número de pacientes con tumores en el área retromolar, nos podría explicar el motivo por el cual la tasa de pacientes con estadios avanzados en nuestra cohorte es casi el doble que la reportada por otros autores. Por lo tanto, podemos inferir que en España, el porcentaje de casos diagnosticados en estadios avanzados es mucho mayor que los publicados por otros autores con series realizadas en países extranjeros.

La demora del diagnóstico fue otro dato que resultó diferente respecto a los datos aportados por otros autores. La media de meses de demora reportada por otros autores es de 6,1 meses para los estadios precoces y de 4,6 meses para los estadios

avanzados⁽⁶³⁾. Estos autores no encontraron relación significativa con el estadio clínico de la enfermedad. A pesar de que la demora del diagnóstico no ha sido un factor muy estudiado por otros autores existen suficientes diferencias en los resultados, unos autores postulan, que una mayor demora del diagnóstico se asocia a estadios más avanzados de la enfermedad⁽⁸¹⁾, mientras que otros autores reportan datos totalmente opuestos^(54,70). En nuestra serie, la media de la demora fue de 4,56 meses y la mediana de 3,0. Si consideráramos la demora de un mes, al relacionarla con el estadio clínico del diagnóstico, encontramos un incremento en el porcentaje de pacientes con demora del diagnóstico en estadios precoces, con respecto a aquellos pacientes con estadios avanzados que presentaban mayor porcentaje de no demora del diagnóstico (LR=0,03). No hemos encontrado asociación estadística entre la demora del diagnóstico y el estadio clínico.

Con referencia al tratamiento realizado, encontramos diferencias de indicación en la literatura dependiendo del servicio encargado de la publicación. Si los autores son cirujanos presentan mayor indicación de cirugía pero si son radioterapeutas, en general reportan más casos tratados con radioterapia. En nuestra serie, al ser pacientes incluidos de todos los servicios del hospital que tratan tumores de cabeza y cuello, podemos encontrar todas las modalidades terapéuticas, además, todos los pacientes pasaban por un comité propio de cada servicio pero siempre formado por cirujanos, radioterapeutas y oncólogos médicos. El 61,1% fueron tratados mediante cirugía con o sin radioterapia complementaria, mientras que casi el 30% se trataron con radioterapia con o sin quimioterapia complementaria o neoadyuvante.

Las determinaciones de virus en las muestras biológicas han resultado muy por debajo de lo esperado. Hemos detectado el ADN del virus del papiloma humano en el 2,5% de las muestras. Esta cifra queda muy por debajo de las publicadas por otros autores que oscilan entre un 5% y 62%^(44,45,46,47,53). La detección de anticuerpos en las muestras de sangre de los pacientes ha sido positiva para el anticuerpo contra la proteína L1 del VPH 16, en el 5,7% de las muestras, también quedando por debajo del 12% reportado por Mork⁽⁴⁹⁾.

7.3. DESCRIBIR LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER ORAL EN NUESTRA COHORTE DE ESTUDIO, ASÍ COMO LA TASA DE RECIDIVA DE LOS TUMORES Y LA MORTALIDAD POR CÁNCER ORAL.

La tasa de supervivencia del cáncer oral depende de varios factores: el estadio de la enfermedad (tamaño del tumor primario, extensión local, afectación ganglionar, metástasis a distancia), la localización del tumor primario (en general, cuanto más posterior se localiza el tumor, peor pronóstico tiene) la correcta elección del primer tratamiento, el estado funcional del paciente, y el grado de diferenciación histológica del tumor. El estado de salud del paciente, los hábitos (especialmente tabaco y alcohol), y la predisposición a presentar múltiples neoplasias son también factores importantes secundarios^(20,107,108).

La supervivencia de nuestra cohorte de estudio a los dos años de la inclusión de los casos, es del 66% para la cavidad oral, del 60% para las glándulas salivares y del 51,5% de los casos con cáncer de orofaringe. La supervivencia del grupo de Pericot⁽¹⁷⁾ a los 3 años fue del 81,9% en la cavidad oral, y del 58,7% de la orofaringe. Son datos que demuestran claramente una supervivencia mejor que nuestros resultados. Una explicación que podemos encontrar es que el estadio clínico de los pacientes con cáncer de orofaringe en nuestra cohorte de estudio se presentan en estadios más avanzados que la de ellos, mientras que el porcentaje de estadio avanzado entre los cánceres de cavidad oral es muy similar.

La supervivencia global a los dos años del diagnóstico de nuestra cohorte de estudio fue de 75,8%, mientras que la supervivencia libre de enfermedad en el mismo periodo fue del 49%. Estos son resultados comparables a los publicados por Woolgar⁽¹⁸⁾ cuya supervivencia global fue del 69% y la supervivencia libre de enfermedad fue también del 49% de los todos los casos incluidos.

La mortalidad por cáncer oral a los dos años es del 30,3%, la tasa de muerte por cáncer oral se mantiene estable a lo largo de los dos años, incluso con un cierto incremento en el segundo año (16% en el primer año de seguimiento y 18% en el segundo).

La aparición de recidivas es del 14,1% durante el primer año y del 9,4% durante el segundo año. Por tanto las recidivas en nuestro estudio se presentan con mayor

frecuencia durante el primer año del diagnóstico, bajando la incidencia de las mismas posteriormente. La tasa global de recidiva al finalizar el estudio es del 24,2% de los casos, tasa algo por debajo que la reportada por otros autores (52% por Carvalho⁽¹⁰⁵⁾). Estos autores asocian la presencia de recidivas dependiendo del tipo de tratamiento empleado, por lo que recomiendan la utilización de cirugía en estadíos precoces, y la cirugía asociada con radioterapia en estadíos avanzados.

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen una susceptibilidad mayor a sufrir segundas neoplasias en el área del tracto aéreo digestivo puesto que los factores de riesgo más importantes del cáncer oral, el tabaco y el alcohol, afectan también a estas zonas. La tasa de incidencia de segundos tumores queda variable según los autores consultados y los métodos utilizados en el screening de los mismos. El porcentaje varía entre el 10 y el 27%^(20,24,77,78,79). Algunos autores han establecido la incidencia de segundas neoplasias por año en el tracto aéreo-digestivo del 4%^(24,77).

En nuestra serie, la presencia de segundas neoplasias en el tracto aéreo-digestivo es cercano al 3% por año. La ratio de segundas neoplasias específicamente en el área de cabeza y cuello en nuestra serie fue del 1,9% en el primer año, y del 0,8% en el segundo. Las segundas neoplasias que afectaron al área de cabeza y cuello se localizaron en la laringe, dos en la cavidad oral (identificado como un tumor diferente del tumor primario) y un carcinoma epidermoide facial. La ratio de segundas neoplasias en otras áreas que no afectaban la cabeza y el cuello fue de 2,5% cada año, manteniéndose invariable, siendo en todos ellos ésta segunda neoplasia la causa de muerte.

Respecto a las segundas neoplasias de pulmón, encontramos en la literatura una incidencia del 5% en grandes cohortes de estudio (2964 pacientes)⁽⁶⁸⁾. Algunos autores, muestran datos dispares puesto que algunos artículos publicados⁽⁷⁹⁾ consideran las masas pulmonares diagnosticadas dentro de los 3 años del diagnóstico del tumor índice como metástasis de éste. En nuestro estudio nos hemos ceñido a la opinión del especialista que diagnosticaba esta segunda neoplasia, independiente del tiempo transcurrido entre la primera y la segunda. El porcentaje de neoplasias de pulmón durante el seguimiento realizado es de 2,63%. Esta cifra queda cerca del 1,4% al año descrito en la literatura⁽⁸¹⁾.

La explicación que aplicamos a nuestra baja incidencia de segundas neoplasias pulmonares es en primer lugar el corto seguimiento realizado a nuestros pacientes (máximo de 30 meses), mientras que otros autores exponen resultados de hasta 15 años después del diagnóstico del tumor índice. Por otro lado, la tasa de mortalidad en

nuestra casuística se mantiene cerca de las otras publicaciones, pero al presentar pacientes con estadíos muy avanzados, éstos son probablemente los que podrían desarrollar segundas neoplasias, pero su cáncer oral avanzado, puede ser el motivo precoz de muerte en ellos, por lo que no viven lo suficiente para desarrollar estas segundas lesiones.

El porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad al cabo de un año del diagnóstico es de 59,2% de los pacientes y al cabo de los dos años del 49%. Este porcentaje se mantiene y aumenta en el seguimiento entre los pacientes que siguen vivos, por lo que podemos ver que la probabilidad de estar vivo sin enfermedad se incrementa en los años del seguimiento, el mayor riesgo de morir se presenta durante el primer año y va descendiendo consecutivamente.

7.4. DETERMINAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE.

Al consultar la literatura vemos multitud de trabajos publicados que definen los factores pronósticos del cáncer oral. Nos hemos encontrado en que existen unos factores pronósticos bien establecidos por diferentes autores como determinantes de supervivencia o mortalidad. Por otro lado, vemos también un número importante de variables cuyo papel como factor pronóstico en el cáncer oral y en general en el de cabeza y cuello no queda bien establecido por encontrar resultados muy variables e incluso contradictorios. Por último, al introducir el estudio de la ingesta de frutas y verduras en nuestra cohorte, podemos presentar resultados acerca del papel de dichas variables como factores pronósticos en el cáncer oral, hecho que no ha sido publicado anteriormente, como factor pronóstico asociado al cáncer oral.

Presentamos una discusión de los resultados obtenidos, basada en los objetivos establecidos al inicio del estudio, y con base en las hipótesis expuestas anteriormente.

Por un lado hemos desarrollado una discusión acerca de los resultados obtenidos de la epidemiología descriptiva. Seguidamente, se ha desarrollado la discusión de los datos de supervivencia obtenidos en el análisis, comparándolo con otras series publicadas similares a la nuestra. En tercer lugar, se ha discutido el papel de los diferentes factores pronósticos, comparando nuestros resultados con los de otras publicaciones de la literatura internacional.

Los factores pronósticos más importantes que hemos analizado en el estudio son las variables de dieta, tabaco y alcohol. Se ha estudiado el papel de dichas variables tanto antes del diagnóstico como transcurrido un año del mismo.

Otras variables analizadas como factores pronóstico, han sido el impacto del Virus del Papiloma Humano, el papel de la demora del diagnóstico y por último, hemos analizado y discutido, el papel que ejercen en nuestro estudio otras variables ya conocidas como factores pronósticos en la literatura consultada, así como el papel de otras variables cuyo papel en el pronóstico del cáncer oral, queda controvertido por resultados incluso opuestos en la literatura.

7.4.1. ESTUDIAR EL IMPACTO EN NUESTRO ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS CONOCIDOS COMO LA EDAD, SEXO, LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y ESTADÍO CLÍNICO PARA ESTE TIPO DE TUMORES.

La edad y el sexo han sido clásicamente identificados como factores pronósticos muy importantes. En nuestra casuística ninguna de las dos variables ha presentado resultados estadísticamente significativos. Encontramos que los pacientes cuya edad era menor de 50 años presentaban mejor supervivencia seguidos por los de edad comprendida entre 60 y 69 años, siendo los de peor supervivencia los mayores de 70 años. Coinciden estos resultados con los resultados de otros trabajos publicados que apuntan también una mejor supervivencia a aquellos pacientes jóvenes^(20,91,97,106). Otros autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas, como nosotros, entre los diferentes grupos de edad⁽⁵⁴⁾, e incluso hay autores que recomiendan que la edad no sea un factor analizado individualmente y condicione la elección del tratamiento o la intención radical del mismo⁽⁹⁹⁾.

El sexo femenino presentaba mejor supervivencia no significativa probablemente debido a que el número total de mujeres en nuestro estudio era muy bajo, por lo que el impacto estadístico no puede verse reflejado con una muestra tan limitada. De todos modos existe una relación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y el estadio clínico precoz ($p=0,01$) por lo que las mujeres al ser diagnosticadas en estadios más precoces de la enfermedad, presentan por tanto mejor supervivencia que los hombres^(12,70). Otros autores no encuentran diferencias entre ambos sexos⁽⁵⁴⁾.

La localización de la lesión ha sido identificada como un factor pronóstico determinante en el cáncer de cavidad oral y orofaringe^(17,20). La anatomía de las diferentes áreas de la cavidad oral y de la orofaringe determinan por un lado, que las lesiones de cavidad oral, sean fácilmente visibles a la simple inspección física, hecho que las hace más fácilmente localizables y por lo tanto potencialmente diagnosticables de manera más precoz (como la lengua móvil). Por otro lado, la orofaringe, al ser lesiones cuya localización permite un gran espacio para el crecimiento de la misma añadido a la difícil visualización mediante simple inspección, las hace lesiones más propensas a que pasen desapercibidas por el propio paciente e incluso por su médico de familia. La cavidad oral se ha considerado siempre de mejor pronóstico que la orofaringe y a su vez dentro de la cavidad oral, la lengua móvil es la localización que presenta mejor

tasa de supervivencia, comparado con otras localizaciones tales como la base de lengua y el área retromolar^(17,20,70).

En nuestro estudio los pacientes con lesiones en la lengua (141) presentaban mejor supervivencia, menor riesgo de recidivar y menor riesgo de morir por cáncer oral, mientras que todas las demás localizaciones aumentaban el riesgo relativo en cada desenlace comparado con la lengua que es el valor de referencia. Las glándulas salivares tenían un riesgo de recidivar de 5 veces superior a la cavidad oral, mientras que los tumores de orofaringe recidivaban algo menos, hecho que asociamos a que los pacientes afectos de tumores de orofaringe presentan una mortalidad mayor, tanto global como específica por cáncer oral, hecho que los excluye de la posibilidad de presentar recidivas.

El estadio clínico es como en la mayoría de series publicadas un factor pronóstico muy importante. En estadios avanzados disminuye la supervivencia, aumenta la mortalidad por cáncer oral y aumenta la recidiva^(54,64,63,65,17,96). Nosotros hemos encontrado resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El estadio clínico avanzado presenta un riesgo superior de morir, recidivar y morir por cáncer oral respecto al estadio precoz con valores de riesgo relativo de 2,88, 1,91 y 9,92 respectivamente.

Si lo estudiamos por estadios individualizados, el estadio clínico IV sigue presentando mayor riesgo de morir, recidivar y morir por cáncer oral que los demás estadios clínicos (resultados estadísticamente significativos).

7.4.2. DESCRIBIR EL PAPEL DE LA DEMORA DEL DIAGNÓSTICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER ORAL.

La demora del diagnóstico ha sido un término muy variable en la literatura, e implica básicamente la importancia que tendría un diagnóstico precoz en este tipo de lesiones para el pronóstico^(54,70,63).

Encontramos que, al dividir la demora por terciles, aquellos pacientes con mayor demora presentaban un mayor índice de mortalidad por cáncer oral ($p < 0,05$) así como una mayor tasa de recidiva de la lesión, cuyo riesgo se incrementaba a medida que aumentaban los meses de demora, con una tendencia también estadísticamente significativa. Al ajustar el análisis multivariado con el modelo final, el papel protector que ejerce el diagnóstico precoz en el cáncer oral se mantiene. Pacientes con menor demora diagnóstica presentan mejor supervivencia, menos riesgo de recidivar y de morir por cáncer oral.

Algunos autores⁽⁸¹⁾ defienden la hipótesis de que tumores con mayor tiempo de demora presentan un mejor pronóstico clínico, pero estos datos no quedan apoyados por nuestros resultados estadísticos.

Respecto al motivo de la demora, coinciden nuestros resultados con los de algún autor en el que define que el motivo de demora más frecuente es el propio descuido de los pacientes⁽⁶³⁾, seguido por el médico y en tercer lugar por el dentista. También el descuido del paciente, es el motivo con peor pronóstico vital, aunque los resultados no han sido significativos, existe una tendencia a presentar mejor supervivencia y menos riesgo de recidivar en aquellos pacientes en los que la demora del diagnóstico se debía a otras causas ajenas al paciente.

Este resultado lo podríamos explicar, por el hecho de que el paciente si nota inicialmente su sintomatología y no le da importancia, pueden llegar a transcurrir algunos meses hasta que le llegue a imposibilitar la ingesta o bien aparezca un dolor intenso que le obligue a consultar con el médico. Por otro lado, los casos que consultan con el médico o el dentista, al estar más habituados al manejo de lesiones patológicas, o síntomas referentes a cabeza y cuello, suponemos que estos facultativos, citarán de nuevo al paciente para realizar un control en los días siguientes que al no ceder la sintomatología ni los signos, serán rápidamente referidos al especialista de referencia.

7.4.3. ESTUDIAR EL IMPACTO COMO NUEVO FACTOR PRONÓSTICO ASOCIADO AL CÁNCER ORAL DE LA DIETA. DETERMINAR EL PAPEL DE LA INGESTA DE VERDURAS Y FRUTAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD Y DESPUÉS DE ÉSTE COMO FACTOR PRONÓSTICO.

Con la excepción de la asociación descrita en la literatura consultada del papel protector de la ingesta de frutas y verduras para el riesgo de desarrollar cáncer oral^(12,28,29,30,31,32,33,34,35,36,109), no se ha encontrado evidencia en la literatura de la implicación del consumo de verduras y de frutas tanto antes como después del diagnóstico en el pronóstico del cáncer de cavidad oral y orofaringe.

El análisis estadístico de nuestro estudio demuestra de forma estadísticamente significativa, que la ingesta rica en verduras es un factor protector para el riesgo de morir, recaer y morir por cáncer oral. Este papel protector se mantiene al hacer la regresión de Cox ajustando por edad, sexo, localización del tumor y estadio clínico. El riesgo de morir en aquellos pacientes con ingesta elevada de verduras (> 8 piezas a la semana) es de 0,51 respecto a los de bajo consumo (< 4 piezas a la semana); de recaer del 0,45 y de morir por cáncer oral del 0,43. Así mismo, el riesgo relativo de cada uno de los desenlaces disminuye a medida que se incrementa el número de piezas de verduras consumidas a la semana, siendo esta tendencia también estadísticamente significativa.

El papel protector de la ingesta de verduras se mantiene incluso en el modelo final de análisis. Hemos ajustado el análisis estadístico por edad, sexo, localización, estadiaje clínico y demora del diagnóstico. En cada uno de los tres desenlaces, la ingesta rica en verduras se presenta como factor protector

La función de las verduras en este papel protector puede deberse a dos mecanismos principalmente. La ingesta de verduras se asocia comúnmente con una mejor alimentación, por lo tanto, pacientes con mayor ingesta de verduras se puede extrapolar que se alimentan mejor en general, y por lo tanto su estado nutricional es más favorable. Por otro lado, podemos postular un posible efecto local de las verduras en la mucosa oral que pueda ejercer un papel tanto reparador de posibles lesiones moleculares como protector de la aparición de lesiones predisponentes para el cáncer oral. El hecho de que algunos autores hayan demostrado en animales de experimentación, el efecto protector de algunos alimentos como el ajo para el desarrollo del cáncer oral⁽³⁷⁾ nos hace inclinar también hacia esta posible hipótesis.

También se ha estudiado el papel de la ingesta de verduras al cabo de un año del diagnóstico de la enfermedad. Hemos encontrado resultados también estadísticamente significativos, de que una ingesta elevada de verduras tras el diagnóstico del cáncer oral ejerce un papel protector para el riesgo de morir, de recidivar y morir por cáncer oral. De todos modos, al analizar la relación de las dos variables antes y después del diagnóstico, vemos que son dependientes, por lo tanto no podemos descartar que el efecto protector que ejerce la verdura después del diagnóstico, esté influenciada por el papel de la ingesta de ésta de antes del diagnóstico.

Respecto a la ingesta de frutas, a pesar de que los datos no resultan estadísticamente significativos, vemos que el riesgo de recidivar y morir por cáncer oral en aquellos pacientes con elevada ingesta de frutas a la semana, disminuye respecto a los de menor ingesta.

También el elevado consumo de frutas tras un año del diagnóstico demuestra resultados muy similares (no estadísticamente significativos), de reducción del riesgo de morir, recidivar y morir por cáncer oral que aquellos con baja ingesta.

Así mismo, existe una asociación entre la ingesta de frutas antes y después del diagnóstico, por lo que son variables dependientes, hecho que impide determinar el impacto de cada una de estas variables por separado.

El análisis del tipo de dieta que realizan los pacientes tras el tratamiento, nos ha permitido ver la capacidad de estos pacientes a comer por boca regularmente, tanto la dieta en general como los alimentos preguntados en el cuestionario. Casi la mitad de los pacientes pudieron mantener una adecuada ingesta por boca, aunque el 31% tuvieron que modificar su hábito de ingesta tras el tratamiento. Como hemos visto en el apartado de resultados, los pacientes tratados con radioterapia sin cirugía son los que presentan mayor dificultad para ingerir alimentos por boca. Al contrario que los pacientes tratados mediante técnicas quirúrgicas, con o sin radioterapia complementaria, podían mantener mejor la alimentación regular por boca con el mismo tipo de alimentos que antes del diagnóstico. Por lo tanto el tratamiento radioterápico, que en muchas ocasiones se le denomina de conservación de órgano, en el caso de nuestra casuística de cáncer oral, dificulta notablemente el mantener la funcionalidad deglutoria.

7.4.4. DETERMINAR EL PAPEL PRONÓSTICO DE LAS VARIABLES TABACO Y ALCOHOL ANTES Y DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

Así como el tabaco y el alcohol se han definido como importantes factores de riesgo etiológico no sólo para el cáncer oral sino para el conjunto de los cánceres que afectan la vía aéreo-digestiva, su papel como factor pronóstico no queda claramente establecido⁽⁹⁶⁾.

Para determinar el papel pronóstico de una variable necesitamos, irremediablemente, un grupo control con suficiente impacto estadístico para poder comparar las supervivencias entre los dos grupos. En nuestro trabajo nos hemos encontrado que el grupo de pacientes sin hábitos tóxicos es tan bajo que no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en el estudio de las variables del tabaco y alcohol como factores pronósticos.

Entre el grupo de pacientes fumadores (incluyéndose fumadores activos y exfumadores) encontramos una peor supervivencia de este grupo respecto a los nunca fumadores como reportan otros autores ($p > 0,05$). Se ha demostrado en la literatura que los pacientes no fumadores presentan mejor supervivencia libre de enfermedad siendo estadísticamente significativo pero únicamente en estadíos precoces de la enfermedad⁽⁹⁶⁾.

Al estudiar el impacto del consumo de tabaco en número de cigarrillos al día, encontramos que a medida que aumenta la dosis de tabaco, aumenta el riesgo de mortalidad global y de recidiva ($p = 0,08$). Resultados que confirman el papel introducido por diferentes autores del tabaco, de su efecto acumulativo en la mucosa de las vías aéreo-digestivas^(12,23,24,98). Por otro lado, los pacientes fumadores (independientemente de la cantidad consumida) presentan menos riesgo de morir por cáncer oral que los no fumadores ($p > 0,05$), hecho que apunta también a la valoración realizada previamente que aquellos pacientes que nunca han sido fumadores presentan más tendencia a morir por cáncer oral que los fumadores, si presentaban estadío clínico avanzado. Podemos, por tanto, llegar a sospechar que los pacientes no fumadores con estadío clínico avanzado, podrían presentar un tumor más agresivo biológicamente y que su riesgo de morir por cáncer oral aumentaría ($p = 0,15$).

Dejar de fumar antes del diagnóstico reduce el riesgo de cáncer de cabeza y cuello. El papel como factor pronóstico de los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico no ha sido bien establecido. Nosotros hemos observado en nuestra serie una reducción del riesgo de morir por cáncer oral entre aquellos pacientes que habían abandonado el hábito tabáquico. La reducción del riesgo a morir por cáncer oral, se incrementaba a medida que aumentaban los años desde el abandono del hábito, con una tendencia cercana al margen estadístico ($p=0,09$).

Respecto al consumo de tabaco después del diagnóstico, no existen trabajos que relacionen el pronóstico con esta variable. Podemos afirmar, tras el análisis de nuestros resultados, que existe una disminución del riesgo de mortalidad global y por cáncer oral en aquellos pacientes que habían abandonado el hábito tabáquico tras el diagnóstico de la enfermedad comparado con aquellos que siguen fumando tras el diagnóstico. De todos modos estos resultados no fueron estadísticamente significativos. El hecho de que los resultados no tengan suficiente impacto estadístico creemos que puede estar relacionado con la dudosa fiabilidad de las respuestas dadas por los pacientes, que como hemos comentado anteriormente, no pudieron ser biológicamente comprobadas.

El alcohol ha sido identificado como un coagente junto al tabaco, probablemente debido a un efecto tóxico. El riesgo debido al alto consumo de ambos casi duplica el riesgo debido al consumo de cada uno por separado^(12,24,98). La asociación entre tabaco y alcohol está muy extendida entre la población con cáncer de cabeza y cuello por lo que resulta difícil valorar el impacto de ambas variables individualizadas. En nuestra cohorte de pacientes únicamente 8 no habían ni fumado ni bebido nunca, y 9 pacientes no habían nunca bebido. Por lo tanto, nos encontramos de nuevo con una variable con datos muy parciales y con un gran predominio de pacientes bebedores por lo que es difícil encontrar el impacto estadístico suficiente entre los diferentes grupos, para determinar el papel pronóstico de la variable estudiada.

Como otros autores reportan⁽⁹²⁾ encontramos que el riesgo de morir por cáncer oral y la mortalidad global era menor en pacientes no bebedores. La tendencia que encontramos al relacionar la supervivencia con los gramos de alcohol ingeridos, se asociaba a un incremento del riesgo de morir por cáncer oral al aumentar los gramos de alcohol ingeridos ($p=0,05$).

Así mismo el riesgo de morir por cáncer oral era menor a medida que aumentaban los años transcurridos desde el abandono del hábito enólico, cuyos valores no fueron estadísticamente significativos. Por lo que coincidiendo con otros autores,

demostramos que la abstinencia de alcohol antes del diagnóstico se asocia a un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia⁽⁹²⁾.

Respecto al consumo de alcohol tras el diagnóstico, encontramos que aquellos pacientes que abandonan el hábito enólico tras el diagnóstico, presentan un incremento de la supervivencia, menor tasa de recidiva y menor riesgo de morir por cáncer oral, comparado con aquellos pacientes que siguen bebiendo tras el diagnóstico, a pesar de que estos resultados no fueron significativos, podríamos apuntar que la abstinencia de alcohol mejora el pronóstico de los pacientes que habían sido bebedores activos hasta el diagnóstico de su cáncer oral.

7.4.5. ESTUDIAR EL IMPACTO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TANTO EN LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS COMO EN EL SUERO DE LOS PACIENTES DE NUESTRA COHORTE A ESTUDIO.

El virus del papiloma humano surgió en la década de los 90 como un importante agente etiológico para los cánceres de las vías aéreo-digestivas superiores. Muchos autores fueron los que relacionaron la presencia del virus como agente etiológico fundamental en el desarrollo del cáncer oral. Los porcentajes de positividad se cifraron del 5 hasta el 100%^(15,44,45,46,47,49,50,51).

Además de sugerir que el VPH puede ser un agente causal podría predecir la severidad de la enfermedad y el resultado clínico. La mayoría de estudios sugieren que la ausencia o incapacidad para detectar el ADN del VPH en los tumores les confiere un peor pronóstico que en aquellos casos en los que se detecta el VPH^(47,49,52,53). Además se ha sugerido que este papel pronóstico del VPH en el cáncer es significativo para los hombres pero esto no ocurre entre las mujeres⁽⁵²⁾.

En nuestra serie el porcentaje de pacientes en los que se consiguió detectar el ADN del VPH fue muy bajo (2,5%), por lo que no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en ninguno de los desenlaces estudiados. De todos modos parece existir una cierta tendencia a disminuir la tasa de muerte, de recidiva y de mortalidad por cáncer oral, en aquellos casos en los que se detectó serológicamente anticuerpos contra la proteína L1 del VPH 16 (datos no estadísticamente significativos).

Apuntamos por lo tanto, que se precisan series con mayor número de casos para poder conseguir un mayor porcentaje de positivos para determinar si la presencia del virus puede determinar un mejor pronóstico en el cáncer oral.

7.4.6. DETERMINAR EL PAPEL DE OTROS FACTORES PRONÓSTICOS ESTUDIADOS EN LA LITERATURA MÉDICA CONSULTADA, CON RESULTADOS CONTRADICTORIOS: NIVEL DE ESCOLARIZACIÓN DE LOS PACIENTES, PAPEL DEL SÍNTOMA DEBUT Y SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TRATAMIENTOS EMPLEADOS.

La mayoría de autores equiparan el nivel socioeconómico con el grado de escolarización. Esta determinación es la que nosotros hemos utilizado para analizar el nivel cultural y por lo tanto el nivel socioeconómico de la cohorte. Hay autores que definen que el nivel cultural y socioeconómico bajo, empeora el pronóstico y por tanto aumenta la mortalidad por cáncer oral^(12,11,103). En nuestro estudio hemos encontrado que aquellos pacientes no escolarizados, ajustando el análisis estadístico por la edad, sexo, localización de la lesión y estadiaje clínico, presentan menor tasa de mortalidad global y por cáncer oral, así como menor índice de recidivas, que los pacientes escolarizados. Sin embargo, aquellos pacientes que habían sido escolarizados pero únicamente durante pocos años (menos de 3 años) era el grupo con peor índice de supervivencia, mayor mortalidad y recidiva (estos datos no fueron estadísticamente significativos).

Consideramos estos resultados muy dispares y no concluyentes. La mayoría de autores atribuyen a la disminución de los hábitos tóxicos que existe entre los niveles culturales más altos de algunos países industrializados, la mejor supervivencia entre este grupo cultural respecto a los niveles más bajos. El hecho de que en nuestra cohorte de estudio la prevalencia de hábitos tóxicos es tan elevada, implica que no existen apenas diferencias entre los distintos niveles culturales y el impacto de los mismos. Esta diferencia en la prevalencia de los hábitos tóxicos es la explicación que sugieren los autores consultados respecto a la asociación entre el nivel cultural bajo y el mayor índice de tabaquismo y alcoholismo⁽¹²⁾. Por otro lado, otros autores postulan que la accesibilidad de los pacientes a los servicios sanitarios en algunos países industrializados es más limitada para el grupo social con recursos económicos bajos, hecho que sería un factor determinante en la supervivencia^(11,103). Este aspecto podría considerarse en nuestro entorno social, aunque nosotros lo descartamos puesto que la organización sanitaria española garantiza, en principio, una accesibilidad a los servicios médicos por igual a todos los grupos poblacionales.

El síntoma debut de la lesión no ha sido motivo claro de estudio entre los diferentes autores puesto que la mayoría de ellos se han centrado en el papel pronóstico de las adenopatías látero-cervicales asociado a la progresión del estadio clínico^(18,20).

La presencia de una adenopatía látero-cervical como síntoma debut, puede demostrarnos que la lesión primaria puede encontrarse muy escondida o bien que el paciente no le ha dado mucha importancia por la poca sintomatología que podía presentar antes de la aparición de la propia adenopatía. En el análisis univariado hemos encontrado que los síntomas de lesión de cavidad oral y el dolor orofaríngeo presentan menor riesgo de morir, recaer y morir por cáncer oral que la adenopatía látero-cervical. Por lo tanto, a pesar de que al ajustar por edad, sexo, localización y estadiaje clínico no encontramos resultados estadísticamente significativos, podemos determinar que la presencia de adenopatía látero-cervical, empeora el pronóstico del cáncer básicamente por la asociación con estadios más avanzados de la lesión.

Así como la adenopatía látero-cervical se asociaba con más frecuencia a una menor demora del diagnóstico, la lesión oral lo era con la mayor demora (> 3 meses). Es importante este hecho puesto que la mayoría de lesiones orales eran visibles a la simple inspección física, hecho que demuestra que muchos pacientes no dan importancia a lesiones en la cavidad oral, o que tampoco prestan excesiva atención a la higiene oral por lo que si son lesiones indoloras pueden pasar totalmente desapercibidas durante largo tiempo. Reflexionando sobre estos resultados, hacemos hincapié en el control de lesiones orales por parte de profesionales que ven este tipo de patologías, y por otro lado apuntamos la importancia de la implementación de planes de *screening* en poblaciones de riesgo.

Como hemos comentado anteriormente, según la serie consultada en la literatura encontramos predominancia del tratamiento empleado y por tanto, mejores resultados según sea el servicio encargado de la publicación quirúrgico o radioterápico.

El tratamiento quirúrgico asociado o no a radioterapia complementaria ha sido uno de los factores pronósticos más importantes asociado a la mejor supervivencia, menor tasa de recidiva y menor mortalidad por cáncer oral ($p < 0,05$), comparado con aquellos pacientes tratados mediante radioterapia con o sin quimioterapia complementaria, e incluso una vez ajustados estos datos por edad, sexo, localización de la lesión y estadiaje clínico. Datos coincidentes como los de Pericot y col.⁽¹⁷⁾.

Los pacientes con cánceres de cavidad oral y orofaríngeo, que presenten lesiones quirúrgicamente extirpables, debería considerarse que el tratamiento quirúrgico inicial, asociando o no a la radioterapia complementaria dependiendo del tamaño del tumor primario y de la presencia o no de adenopatías, como la alternativa terapéutica más

adecuada y la que ofrece mejor supervivencia, menor índice de recidiva y menor número de muertes por cáncer oral.

7.5. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Una de las principales limitaciones del estudio, es su diseño de base hospitalaria, el cual presenta el riesgo de que la población de estudio no sea una representación fidedigna (no sesgada) de todos los casos poblacionales de la zona de influencia del hospital. Aunque potencialmente esto puede tener un cierto impacto en los estimadores de riesgo, es difícil que este tipo de pacientes oncológicos no se refieran de forma mayoritaria a centros hospitalarios de tercer nivel como la CSUB.

La dificultad logística más importante de este estudio ha sido obtener y procesar adecuadamente las muestra biológicas: sangre, células exfoliadas de cavidad oral y tejido tumoral fresco (biopsia o pieza operatoria). Para garantizar el mínimo número de casos sin muestras biológicas se elaboró un sistema rutinario de detección de casos potenciales que incidía de forma sistemática con los circuitos asistenciales de este tipo de enfermos, y que implicaba: al Comité de Tumores, al sistema de citación de enfermos, a la organización de consultas externas y al funcionamiento de quirófano y de anatomía patológica. En este sentido, la colaboración interdisciplinar entre los servicios implicados ha sido básica para la inclusión de un número máximo de pacientes con información completa, es decir con cuestionario y todas las muestras biológicas.

Otra dificultad ha sido la obtención de muestras tumorales frescas en pacientes con tumores pequeños en que la totalidad de la muestra tenía que ser necesariamente utilizada para hacer el diagnóstico histológico. En estas circunstancias, han valorado el caso la investigadora con el patólogo del equipo para descartar cualquier posibilidad de disponer de tejido fresco para el estudio. Evidentemente, la prioridad diagnóstica ha primado en todo momento sobre la del estudio y si no ha sido posible separar parte de la biopsia, se ha incluido el caso igualmente y se ha anotado en la base de datos la causa por la cual no se dispone de tejido tumoral fresco.

Otra limitación que hemos visto en el momento de realizar el análisis estadístico, es la fiabilidad de recordar por parte de los pacientes la ingesta de alimentos. El hecho que algunos pacientes tuvieran dificultades en la deglución les obligaba a realizar un tipo de dietas especiales, o bien a no poder ingerir algunos de los alimentos incluidos en el cuestionario puesto que el modo de preparación de los mismos era diferente.

Dado que el número de pacientes que mantenían el hábito tabáquico y enólico después del diagnóstico es relativamente bajo, si bien, al no poder comprobar biológicamente el consumo de los mismos, los resultados se han visto limitados por el bajo número de pacientes que continuaban con el hábito después del diagnóstico.

Respecto al seguimiento de los pacientes ha existido dificultad en algunos casos para determinar los hábitos tóxicos por éxitus o bien por traslado de residencia o imposibilidad de localización de los mismos al año del diagnóstico. En la recogida de información de la variable ingesta alimentaria nos hemos encontrado con la limitación añadida de que algunos pacientes tras el tratamiento requerían ingesta de dieta triturada o por sonda nasogástrica o bien por gastrostomía, vías de nutrición que dificultan la ingesta de algunos alimentos especialmente las verduras que son una parte importante de los ítems preguntados.

Finalmente, el seguimiento de los pacientes en los años posteriores ha sido bastante dificultoso, por el cambio de direcciones y de teléfonos de contacto. Únicamente en dos casos ha sido imposible contactar con ellos y por lo tanto conocer el estado vital al final del estudio puesto que no han sido localizados a través de los métodos habituales así como mediante el registro hospitalario de tumores de la CSUB, que se actualiza de la información de la historia clínica y del Registro de Mortalidad de Catalunya.

8. CONCLUSIONES

1. El cáncer de cavidad oral y orofaringe representa el 4% de todos los tumores malignos diagnosticados cada año en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
2. La incidencia del cáncer oral en nuestra cohorte de estudio es ocho veces más frecuente entre los hombres, cuyo rango de edad está comprendido entre los 60 y 69 años. Son pacientes con importantes hábitos tóxicos, habiendo sido fumadores en algún momento de su vida en el 88,7% y bebedores en el 94%. Dos terceras partes de los pacientes fumadores habían abandonado el hábito tabáquico al año del diagnóstico. Cerca del 50% de los pacientes seguían bebiendo alcohol al año del diagnóstico.
3. La supervivencia a los dos años de nuestros pacientes fue del 66% para la cavidad oral, del 60% para las glándulas salivares y del 51,5% en el cáncer de orofaringe. El porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los dos años del diagnóstico fue del 49%. La tasa de mortalidad por cáncer oral a los dos años fue del 30,3%, y la de recidivas del 24,2%.
4. El estadio clínico en el momento del diagnóstico de los pacientes españoles con cáncer oral, a diferencia de otras casuísticas internacionales, es muy avanzado llegando al 70% en nuestra serie. Así mismo, el estadio clínico se confirma como un factor pronóstico importante; estadios avanzados presentan un riesgo superior de morir, recidivar y morir por cáncer oral respecto al estadio precoz.
5. La localización más frecuente del cáncer oral es la cavidad oral. Estos pacientes con tumores en la cavidad oral presentan el mejor pronóstico vital en nuestra serie. Aquellos pacientes con tumores de glándulas salivares son los que presentan mayor tasa de recidiva; mientras que pacientes con tumores de orofaringe son los que presentan mayor tasa de mortalidad específica por cáncer oral.

6. La demora en el diagnóstico presenta un mayor índice de mortalidad por cáncer oral ($p < 0,05$) así como una mayor tasa de recidiva de la lesión, cuyo riesgo se incrementaba a medida que aumentan los meses de demora, con una tendencia también estadísticamente significativa. La demora del diagnóstico es un factor pronóstico de supervivencia, recidiva y mortalidad por cáncer oral en pacientes afectos de neoplasias de cavidad oral y orofaringe.
7. La ingesta de frutas y verduras entre la población con cáncer oral está por debajo de la media de consumo de pacientes no oncológicos del área del Baix Llobregat, el análisis estadístico de nuestro estudio demuestra, de forma estadísticamente significativa, que la ingesta rica en verduras es un factor protector, disminuyendo la mortalidad global, la recidiva y el riesgo de morir por cáncer oral. El riesgo relativo de cada uno de los desenlaces disminuye a medida que se incrementa el número de piezas de verduras consumidas a la semana, siendo esta tendencia también estadísticamente significativa. El consumo elevado de verduras tras un año del diagnóstico es también un factor pronóstico protector para el cáncer oral, reduciendo la mortalidad global, la recidiva y la mortalidad específica por cáncer oral.
8. Los pacientes fumadores y bebedores presentan peor supervivencia global que aquellos sin estos hábitos; de todos modos, no existen evidencias estadísticamente significativas que apoyen este argumento. El incremento de los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico, reduce el riesgo de morir por cáncer oral (en el margen de la significación estadística). También, los años transcurridos sin ingesta de alcohol antes del diagnóstico, presenta una asociación, estadísticamente significativa, con una menor mortalidad por cáncer oral, a medida que aumentan los años desde el abandono del hábito. Respecto al consumo de tabaco y alcohol tras un año del diagnóstico, la mortalidad global, la recidiva y la mortalidad por cáncer oral, son menores en aquellos pacientes que tras el diagnóstico abandonan dichos hábitos (resultados no estadísticamente significativos).

9. La detección del Virus del Papiloma humano ha sido muy por debajo de lo reportado por otros autores siendo el porcentaje de detección del ADN del VPH del 2,5% y la de los anticuerpos contra la proteína L1 del VPH 16 del 5%. No hemos obtenido resultados estadísticamente significativos cuando relacionamos la detección VPH (ya de su ADN como de los anticuerpos) con la mortalidad global, la recidiva o la mortalidad por cáncer oral.

10. Los pacientes con cánceres de cavidad oral y orofaringe, que presenten lesiones quirúrgicamente extirpables, debe considerarse el tratamiento quirúrgico inicial, asociando o no la radioterapia complementaria, como la alternativa terapéutica más adecuada y la que ofrece mejor supervivencia, menor índice de recidiva y menor número de muertes por cáncer oral (resultados estadísticamente significativos) respecto al tratamiento conservador con radioterapia con o sin quimioterapia complementaria.

11. La edad, el sexo, el nivel de escolarización y el síntoma debut, no son factores pronósticos estadísticamente significativos. De todos modos, vemos en nuestro estudio que los hombres y los pacientes de edad más avanzada son los grupos de población con peor pronóstico.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 . Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:1-13.
- 2 . Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993;55:891-903.
- 3 . IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol.38: Tobacco smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986:
- 4 . IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 44. Alcohol drinking. Lyon: IARC, 1988:
- 5 . IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 37. Tobacco habits other than smoking: betel-quid and areca-nut chewing, and some related nitrosamines. Lyon: IARC, 1985:
- 6 . McLaughlin JK, Gridley G, Block G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1237-1243.
- 7 . Franceschi S, Bidoli E, Barón AE, et al. Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer* 1991;47:20-25.
- 8 . Moreno, Sánchez, Galceran, Borràs, Borràs, Bosch. Riesgo de enfermar y morir por cáncer en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 86-93.
- 9 . Registre de tumors. 1995. Institut Català d'Oncologia. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
- 10 . Hirshberg A., Calderon S., Kaplan I. Update review on Prevention and Early Diagnosis in Oral Cancer. *Refuat Hapeh Vehashinayim Jul; 19(3): 38-48,89. 2002. (Abstract).*
- 11 . Scully C., Bedi R. Ethnicity and Oral Cancer. *Lancet Oncol. Nov; 1: 135-6.2000.*
- 12 . Borrás J.M., Borrás J., Viladiu P., Bosch F.X. Epidemiología y prevención del cáncer en Catalunya. 1975-1992. Barcelona, julio 1997.
- 13 . Izarzuaga Ml., Esparza H., Aguirre JM. Epidemiological aspects of oral and pharyngeal cancers in the Basque Country. *J Oral Pathol Med. Oct; 30(9): 521-6. 2001.*
- 14 . Parkin M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the Worldwide Incidence of 25 Major Cancers in 1990. *Int. J. Cancer: 80, 827-841 (1999).*
- 15 . Nieto A., Ramos MR. Rising trends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. *J Oral Pathol Med. Mar; 31(3): 147-52. 2002.*
- 16 . Berrino F, Sant A., Verdecchia A. et al. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCARE study. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1995.
- 17 . Pericot J., Escribá JM., Valdés A., Biosca MJ., Monner A., Castellsagué X., Galiana R., Piulachs P., Escutia E., Marí A. Survival Evaluation of Treatment Modality in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 28, 49-55. 2000.
- 18 . Woolgar J., Brown J.S., Scott J., West C.R., Vaughan E.D., Rogers S. Survival, Metastasis and Recurrence of Oral Cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 325-331.
- 19 . Muñoz Herrera A., Santa Cruz Ruiz S., Fonseca Sánchez E., Nieto Palacios A., Blanco Pérez P., Gómez González J.L. Supervivencia en el carcinoma epidermoide de cavidad oral. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 381-386.
- 20 . Silverman Jr. ORAL CANCER. 4th Edition. 1998. B.C. Decker Inc. Hamilton. London. American Cancer Society.
- 21 . Sugerman P.B., Martin C.J. Prevención del cáncer de boca. *Current Medical Literature. ORL. Vol. 1. Nº 2, 2000.*
- 22 . Llewellyn CD., Linklater K., Bell J., Johnson NW., Warnakulasuriya KA. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity in Patients aged 45 Years and Under: A Descriptive Analysis of 116 Cases Diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol Feb; 39: 106-14. 2003.*
- 23 . Robbins. PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. 3ª edición. Nueva Editorial Interamericana. México D.F. 1987. (209-211) (441-).
- 24 . De Vita. CANCER. PRINCIPLES AND PRACTICE. 5th edition. (735-740;771-793)
- 25 . 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. Mar*; 36(2):170-4. 2000.
- 26 . Deleyannis F.W.-B., Thomas D. B., Vaughan T. L., Davis S. Alcoholism: Independent Predictor of Survival in Patients With Head and Neck Cancer. *Journal of the National Cancer Institute, Vol. 88, N° 8, April 17, 1996: 542-549.*
 - 27 . Dal Maso L., La Vecchia C., Polesel J., Talamini R., Levi F., Conti E., Zambon P., Negri E., Franceschi S. Alcohol Drinking outside Meals and Cancer of the Upper Aerodigestive Tract. *Int J Cancer Dec 1; 102 (4): 435-7. 2002.*
 - 28 . Lisosowska J., Pilarska A., Pilarski P., Samolczyk-Wanyura D., Piekarczyk J. Bardin-Mikollajczak A., Zatonski W., Herrero R., Munoz N., Franceschi S. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev 2003 Feb; 12 (1):25-33.*
 - 29 . Sánchez M.J., Martínez C., Nieto A., Castellsagué X., Quintana M.J., Bosch X., Muñoz N., Herrero R., Franceschi S. Oral and Oropharyngeal Cancer in Spain: Influence of Dietary Patterns. *Eur J Cancer Prev. 2003 Feb;12(1):49-56.*
 - 30 . Franceschi S., Favero A., Conti E., Talamini R., Volpe R., Negri E. Et al. Food Groips, oils and butter, and cancer of the Oral Cavity and Pharynx. *Br. J Cancer 80: 614-20. 1999.*
 - 31 . McLaughlin JK., Gridley G., Block G., Winn DM., Preston-Martin S., Schoenberg JB. Dietary Factors in Oral and Pharyngeal Cancer. *J Natl Cancer Inst 80: 1237-43. 1988.*
 - 32 . Rossing MA., Vaughan TL., McKnight B., Diet and Pharyngeal Cancer. *Int J Cancer 44: 593-7. 1989.*
 - 33 . Franceschi S., Bidoli E., Baron AE., Barra S., Talamini R., Serraino D. Nutrition and Cancer of the Oral Cavity and Pharynx in North-East Italy. *Int J Cancer 47: 20-5. 1991.*
 - 34 . La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B., Franceschi S. Dietary Indicators of Oral and Pharyngeal Cancer. *Int J Epidemiol 20: 39-44. 1991.*
 - 35 . Marshall JR., Boyle P. Nutrition and Oral Cancer. *Cancer Causes Control 7: 101-11. 1996.*
 - 36 . Levi F., Pasche C., La Vecchia C., Lucchini F., Franceschi S., Monnier P. Food Groups and Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. *Int J Cancer 77: 705-9. 1998.*
 - 37 . Petridou E., Zavras A., Lefatzis D., Dessypris N., Laskaris G., Dokianakis G., Segas J., Douglas C., Diehl S., Trichopoulos D. The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma. *Cancer Jun 1;94 (11): 2981-88. 2002.*
 - 38 . De Stefani E., Oreggia F., Ronco A., Fierro L., Rivero S. Salted Meat Consumption as a Risk Factor for Cancer of the Oral Cavity and Pharynx: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3: 381-5. 1994.*
 - 39 . Notani PN., Jayant K. Role of Diet in Upper Aerodigestive Tract Cancers. *Nutr Cancer 10: 103-13. 1987.*
 - 40 . Garewal H.. Antioxidants in oral cancer prevention. *Am J Clin Nutr 1995; 62 (suppl): 1410S-6S.*
 - 41 . Tang ZG., Xu XP., Shen ZH. Study on Trace Elements in Epithelial Cells during Oral Carcinogenesis Prevented by Garlic. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao Feb 28; 25: (1): 27-9. 2000. (Abstract).*
 - 42 . Casto BC., Kresty LA., Kraly CL., Pearl DK., Knobloch TJ., Schut HA., Stoner GD., Mallery SR., Weghorst CM. Chemoprevention of Oral Cancer by Black Raspberries. *Anticancer Res Nov-Dec; 22 (6c): 4005-15. 2002.*
 - 43 . Matthews T.W., Lampe H.B., Dragosz K.. Nutritional Status in Head and Neck Cancer Patients. *The journal of Otolaryngology, Vol. 24 Number 2, 1995.*
 - 44 . Bradwein M., Zeitlin J., Nuovo G.J., MacConnell P., Bodian C., Urken M., Biller H.. HPV detection using "Hot Start" Polymerase Chain Reaction in Patients with Oral Cancer: A Clinicopathological Study of 64 patients. *Modern Pathology Vol. 7, N° 7; 1994:720-727.*
 - 45 . Pintos, Franco, Black, Bergeron, Arella. Human papillomavirus and prognoses of patients with cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer 1999 May 1;85 (9): 1903-9.*
 - 46 . Franceschi S., Muñoz N., Bosch XF., Snijders P., Walboomers J. Human Papillomavirus and Cancers of the Upper Aerodigestive Tract: A Review of Epidemiological and Experimental Evidence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. Vol. 5, 567-575, July 1996.*
 - 47 . Gillison M., Koch W., Capone R., Spafford M., Westra W., Wu L., Zahurak M., Daniel R., Viglione M., Syner D., Shah K., Sidransky D. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst 2000; 92:709-20.*
 - 48 . Wong D., Münger K., Association of Human Papillomaviruses With a Subgroup of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst, Vol 92, N° 9, May 3, 2000.*

Editorial.

- 49 . Mork J., Lie K., Glatte E., Hallmans G., Jellum E., Koskela P., Moller B., Pukkala E., Schiller J., Youngman L., Lehtinen M., Dillner J. Human Papillomaviruses Infection as a Risk Factor for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-31.
- 50 . Giovanelli L., Campisi G., Lama A., Giambalvo O., Osborn J., Margiotta V., Ammatuna P. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *J Infect Dis.* Mar 15; 185(6): 833-6. 2002.
- 51 . Snijders PJ, Cromme FV, van den Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow GB, Meijer CJ, Walboomers JM. Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer.* 1992 Jul 30;51(6):845-50.
- 52 . Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer.* 2003 Apr 10;104(3):336-44.
- 53 . Portugal L.G.; Goldenberg J.D.; Wenig W.L.; Ferrer K.T.; Nodzenski E.; Sabnani J. B.; Javier C.; Weichselbaum R.R.; Vokes E.E.. Human Papillomavirus Expression and p53 Gene Mutations in Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* Vol 123, NOV 1997: 1230-34.
- 54 . Rubright W.C.; Hoffman H.T.; Lynch C.F., Kohout F.J., Robinson R.A., Graham S., Funk G., McCulloch T. Risk Factors for Advanced-Stage Oral Cavity Cancer. *Arch Otolaryngology Head and Neck Surg* /Vol 122, June 1996.
- 55 . Haya Fernández M.C., Bagán Sebastián J.V., Basterra Alegría J., Lloria de Miquel E. Prevalencia de Liquefación Plano Oral y Leucoplasia Oral en 112 Pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas. *Acta Otorrinolaring Esp* 2001; 52: 239-243.
- 56 . Paparella. OTORRINOLARINGOLOGÍA. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1991. Vol III, (2385-2415).
- 57 . Lippman S. Molecular Markers of the Risk of Oral Cancer. *N Engl J Med* April 26, 2001; 344: N° 17.
- 58 . Cruz I., Napier SS., Van der Waal I., Snijders PJ., Walboomers JM., Cowan CG., Maxwell P., Meijer CJ. Suprabasal p53 immunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. *J Clin Pathol* 2002 Feb; 55 (2): 98-104.
- 59 . Sudbo J., Kildal W., Risberg B., Kppang H., Danielsen H., Reith A. DNA Content as a Prognostic Marker in Patients with Oral Leukoplakia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1270-8.
- 60 . Sudbo J., Kildal W., Johannessen AC., Koppang HS., Sudbo A., Danielsen HE., Risberg B., Reith A. Gross genomic aberrations in precancer: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol.* Jan 15;20(2): 456-62.2002.
- 61 . Hermanek P., Sobin LH. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 4th Edition, 2nd Revision. *Berlin: Springer, 1992.*
- 62 . International Union Against Cancer. Classification of malignant tumors. 5th ed. *New York: Wiley-Liss, 1997. (Sobin Lh, Wittekind C, eds.)*
- 63 . Verham G. A., Crowther J. A.. Head and neck carcinoma- Stage at presentation. *Clin. Otolaryngol.* 1994, 19, 120-124.
- 64 . Hall S., Groome P., Rothwell D., Dixon P.. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Head and Neck* 21: 30-38, 1999.
- 65 . Gujrathi D., Kerr P., Anderson B., Nason R.. Treatment Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *The journal of Otolaryngology, Volume 25, number 3, 1996.*
- 66 . Ribeiro KCB., Kowalski LP., Latorre M., Impact of comorbidity, symptoms and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1079-1085. 2000.
- 67 . Hocwald E., Korkmaz H., Yoo G., Adsay V., Shibuya T., Abrams J., Jacobs J. Prognostic Factors in Major Salivary Gland Cancer. *Laryngoscope* 111: 1434-1439, 2001.
- 68 . Kuriakose M.A., Loree T.R., Rubinfeld A., Anderson T.M., Datta R.V., Hill H., Rigual N.R. Orner J. Singh A., Hicks W.L. Simultaneously Presenting Head and Neck and Lung Cancer: A Diagnostic and Treatment Dilemma. *Laryngoscope* 112: 120-123, 2002.
- 69 . Mak-Kregar S., Keus R.B., Balm A.J.M., Hilgers F.J.M.. Carcinoma of the soft palate and the posterior oropharyngeal wall. *Clin Otolaryngol.* 1994, 19, 22-27.
- 70 . Kowalski L.P., Franco E.L., Torloni H., Fava A.S., de Andrade Sobrinho J., Ramos G., Oliveira B.V., Curado M.P.. Lateness of diagnosis of Oral and Oropharyngeal

- Carcinoma: Factors related to the Tumor, the Patient and Health Professionals. *Oral Oncol, Eur J Cancer, Vol 30B, No3, pp167-173, 1994.*
- 71 . Robbins T. Advances in Head and Neck Oncology. McNaughton and Gunn. *Singular Publishing Group, Inc. 1998; United States of America.*
 - 72 . Sanderson RJ., Ironside JAD. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *Brit Med Jour 2002, 325 (7368) Oct., 822-27.*
 - 73 . Dequanter D., Saint-Aubin N., Paesmans M., Badr-El-Din A., Lothaire P., Andry G. Prognostic factors in epidermoid carcinoma of the mobile tongue classified as T1-T2. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac Oct; 118(5):315-22. 2001.*
 - 74 . Po Wing Yuen A., Lam KY., Lam LK., Ho CM., Wong A., Chow TL., Yuen WF., Wie WI. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head and Neck Jun; 24 (6):513-20. 2002.*
 - 75 . Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Jan; 128(1): 58-62. 2002.*
 - 76 . Kowalski LP., Bagietto R., Lara JR., Santos RL., Silva JF., Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck. May; 22(3): 207-14. 2000.*
 - 77 . Leipzig B., Zellmer JE., Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer: a multiinstitutional prospective study. *Arch Otolaryngol 1985, 111:589.*
 - 78 . Ima H., Shibuya H., Ohashi I., Kitagawa M.. The Frequency of a Concomitant Early Esophageal Cancer in Male Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. Screening Results Using Lugol Dye Endoscopy. *Cancer, April 15, 1994, Vol. 73, n°8.*
 - 79 . Deleyannis F.W-B, Thomas D.B.. Risk of Lung Cancer among Patients with Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg 1997; 116:630-6.*
 - 80 . Day GL, Shore RE, Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors and second primary cancers: a follow-up of oral and pharyngeal cancer patients. *Nutr Cancer. 1994;21(3):223-32.*
 - 81 . Kaufman S., Grabau JC., Lore JM. Symptomatology in Head and Neck cancer: a quantitative review of 385 cases. *Am J Public Health 1980, 70, 520-522.*
 - 82 . Biología molecular y genética para el otorrinolaringólogo y el cirujano de cabeza y cuello. *Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. Vol 5/1992: 1120-22.*
 - 83 . Pande P., Soni S., Kaur J., Agarwal S., Mathur M., Shukla NK., Ralhan R. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol Jul; 38 (5): 491-9. 2002.*
 - 84 . Pande P, Soni S, Kaur J, Agarwal S, Mathur M, Shukla NK, Ralhan R. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol. 2002 Jul;38(5):491-9.*
 - 85 . Venkatesan T.K. et al. Prognostic Significance of p27 Expression in Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx. *Laryngoscope 109: August 1999.*
 - 86 . Kuo MY., Hsu HY., Kok SH., Kuo RC., Yang H., Hahn LJ., Chiang CP. Prognostic role of p27 (Kip1) expression in oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *Oral Oncol 2002 Feb; 38 (2): 172-8.*
 - 87 . Prtridge M., Emilion G., Langdon JD.. LOH at 3p correlates with a poor survival in oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer (1996) 73, 366-371.*
 - 88 . Rowley H., Jones A., Spandidos D., Field J.. Definition of a Tumor Suppressor Gene Locus on the Short Arm of Chromosome 3 in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck by Means of Microsatellite Markers. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg/ Vol. 122, May 1996.*
 - 89 . Namazie A., Alavi S., Olopade I.O., Pauletti G., Aghamohammadi N., Aghamohammadi M., Gornbein J., Calcaterra T., Slamon D., Wang M., Srivatsan E. Cyclin D1 Amplification and p16 (MTS1/CDK4) Deletion Correlate With Poor Prognosis in Head and Neck Tumors. *Laryngoscope, 11:472-481, 2002.*
 - 90 . Schwartz S. R. , Yueh, B., McDougall J., Daling J, Schwartz S. Human Papillomavirus infection and survival in oral squamous cancer: A population-based study. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 125 (1): 1-9, July 2001.*
 - 91 . Lacy P.D., Piccirillo J.F., Merrit M.G., Zequeira M.R.. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Better to be Young. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Vol 122 Number 2, February 2000.*
 - 92 . de Graeff A., de Leeuw R., Ros W., Hordijk G., Blijham G., Winnubst J.. Long-Term Quality of Life of Patients With Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope 110: January 2000:98-106.*
 - 93 . Allison PJ., Guichard C., Fung K., Gilain L., Dispositional Optimism Predicts Survival Status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol 21 (3) Feb 2003: 543-48.*

- 94 . Shavers VL, Harlan LC, Winn D, Davis WW. Racial/ethnic patterns of care for cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, sinuses, and salivary glands. *Cancer Metastasis Rev.* 2003 Mar;22(1):25-38.
- 95 . Funk, Hoffman, Karnell, Ricks, Zimmerman, Corbae, Hussey, McCulloch, Graham, Dawson, Means, Colwill, Titler, Smith. Cost-identification analysis in oral cavity cancer management. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998; 118: 211-20.
- 96 . Vora HH, Shah NG, Patel DD, Trivedi TI, Chikhlikar PR. Prognostic significance of biomarkers in squamous cell carcinoma of the tongue: multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 2003 Jan;82(1):34-50.
- 97 . Varela-Centelles PI, Seoane J, Vazquez Fernandez E, De La Cruz A, Garcia Asenjo JA. Survival to oral cancer. A study of clinical risk markers with independent prognostic value. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2002 May-Sep;44(2):46-51.
- 98 . Johnson N.W.. Risk markers for oral diseases. Vol. 2. Oral cancer: detection of patients and lesions at risk. Cambridge 1991. *Cambridge University Press.*
- 99 . Bhattacharyya N. A matched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Laryngoscope.* 2003 Feb;113(2):368-72.
- 100 . Kaplan EL. Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 101 . Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its considerations. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70.
- 102 . Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
- 103 . Johnson N. Tobacco Use and Oral Cancer: a Global Perspective. *J Dent Educ* Apr; 65 (4): 328-39. 2001.
- 104 . Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life Outcomes in Head and Neck Cancer Patients. *World J Surg.* 2003 May 28.
- 105 . Carvalho AL., Magrin J., Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Diseases* 9 (3): 112-118, May 2003.
- 106 . S. Kantola, M. Parikka, K. Jokinen, K. Hyrynkans, Y. Soini, OP. Alho, T. Salo. Prognostic factors in tongue cancer –relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *British Journal of Cancer* 2000 Sep; 83 (5): 614-9.
- 107 . Blot WJ, Devesa SS, McLaughlin JK, et al. Oral and pharyngeal cancers. Trends in cancer incidence and mortality. *Cancer Surv* 1994;19-20:23-42.
- 108 . La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: I, digestive sites. *Eur J Cancer* 1992;28:132-235.
- 109 . Castellsagué X., Quintana MJ., Martínez M^oC., Nieto A., Sanchez M^aJ. Juan A. Monner A., Carrera M., Agudo A., Quer M., Muñoz N., Herrero R., Franceschi S., Bosch FX. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2003. (en impresión).