

# 2015



INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y  
RADIOBIOLOGIA



*Dr. Edgardo Valencia Díaz*

Especialista de Primer Grado en Cirugía Maxilofacial

## CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CAVIDAD BUCAL. SERIE DE CASOS. INOR 2005-2009

*Trabajo para optar por el Título de Diplomado en  
Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello*

**Tutor:** Dr. Carlos Frómeta Neira

Especialista de Segundo Grado en Cirugía Maxilofacial

Profesor Auxiliar

Investigador agregado

**Asesor:** Lic. Ramón de Jesús Roperó Toirac

Investigador Auxiliar

Profesor Asistente

LaHabana, Cuba

---

“Año 57 del triunfo de la Revolución”

**DEDICATORIA**

*A todo el que de este trabajo obtenga  
un beneficio apropiado y de sus  
resultados un uso adecuado;  
estará dedicado*

## **AGRADECIMIENTOS**

- *Al servicio de Cabeza y Cuello del “INOR”; profesores insuperables*
- *A mi familia*
- *A mi esposa, esa amiga incansable*
- *A los que de una forma u otra hicieron que me enamorara de este fascinante mundo de Cabeza y Cuello; aunque ya no estén junto a nosotros*

**EXERGO**

*Todo hombre busca un cambio y se mueve para lograrlo y, quiere un cambio; cuando tras haber encontrado lo que buscaba, eso que buscó, ha dejado de gustarle y ha dejado de gustarle; porque lo encontró.*

**Confucio**

## **LEYES DE LA MEDICINA DE LOEB**

- 1.- *Si lo que haces funciona, sigue haciéndolo.*
- 2.- *Si lo que haces no funciona, deja de hacerlo.*
- 3.- *Si no sabes que hacer no hagas nada.*
- 4.- *Ante todo, nunca permitas que el paciente caiga en manos de un cirujano.*

*Matz R: Principles of Medicine.*

*NY State J Med 77: 99-101, 1977*

## RESUMEN

La frecuencia del cáncer originado en la cavidad oral en general ha aumentado mundialmente en la última década; ocupa ya el sexto lugar de todas las neoplasias y su prevalencia va en aumento debido al incremento en el consumo del alcohol y del tabaco principalmente. Con el objetivo fundamental de caracterizar la serie de casos con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, inscritos en el INOR; en el periodo 2005-2009, se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de tipo longitudinal con un universo de 526 pacientes; resultando una muestra de 327 sujetos. Se tuvieron en cuenta variables como: edad, sexo, signo cardinal, característica macroscópica de la lesión, grado histológico, estadio, entre otras. Para estimar la supervivencia global se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier con aplicación del test de log-rango para la comparación entre curvas. El mayor número de casos se presentó en mayores de 60 años, con mayor incidencia del sexo masculino. Se presentaron más frecuentemente, las lesiones infiltrantes; así como las etapas clínicas IVA y III. Las lesiones en suelo de boca fueron más numerosas que las de lengua móvil. La supervivencia global a 5 años presentó una mediana de 3,542 años; la respuesta al tratamiento y la sobrevida libre de eventos fueron modificadas por la edad, grado histológico, estadio y modalidad terapéutica; con la radioquimioterapia como la modalidad terapéutica más utilizadas y la cirugía, radioterapia y la combinación de ambas las modalidades de mejor respuesta.

## ÍNDICE

### RESUMEN

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
DISEÑO METODOLÓGICO .....	41
RESULTADOS.....	49
□ <i>Variables demográfica de la muestra</i> .....	49
□ <i>Variables clínicas y de Tratamiento</i> .....	53
□ <i>Variables de supervivencia Global por factores pronósticos y de supervivencia libre de eventos</i> .....	57
CONCLUSIONES.....	66
RECOMENDACIONES .....	67
BIBLIOGRAFÍA .....	68

### ANEXOS

## INTRODUCCIÓN

La frecuencia del cáncer originado en la cavidad oral en general ha aumentado mundialmente en la última década, sobre todo en países con economías emergentes; ocupa ya el sexto lugar de todas las neoplasias y su prevalencia va en aumento debido al incremento en el consumo del alcohol y del tabaco principalmente.<sup>1</sup>

Los avances de la medicina moderna han hecho que cada vez más individuos alcancen edades avanzadas y se expongan en forma prolongada a carcinógenos, acumulando mutaciones y desarrollando neoplasias malignas.<sup>2</sup>

Si bien es más frecuente en varones mayores de 50 años de edad que crónicamente se han intoxicado con tabaco y alcohol, el espectro epidemiológico ha cambiado en la última década y actualmente personas menores de 45 años, no fumadores/bebedores y mujeres se ven cada vez más frecuentemente afectados por esta neoplasia, probablemente de origen viral.<sup>3</sup>

Con relación a las neoplasias en las vías aerodigestivas superiores (VADS), se sabe que el tabaco y el alcohol explican un 90% de las mismas,<sup>4</sup> desafortunadamente se prevé un importante incremento en la incidencia de estas debido a una mayor prevalencia de tabaquismo, en especial entre los individuos jóvenes.<sup>5</sup> No obstante, sólo una de cada 5 mujeres con cáncer de las VADS fuma, por lo que otros factores deben estar implicados. Se ha sugerido la participación del virus del papiloma humano (VPH) con bases epidemiológicas y moleculares; aunque no se ha establecido una clara relación, podría ser responsable de una fracción significativa de casos.<sup>6-7</sup>

Desafortunadamente, en el mundo entero, y Cuba no es la excepción, esta enfermedad se diagnostica en etapas locorregionalmente avanzadas (generalmente tumores voluminosos en cavidad bucal con ganglios metastáticos en el cuello) lo cual no sólo implica tratamientos mutilantes; sino pobres resultados terapéuticos, lo cual da por resultado muchos años de vida, productivos, perdidos.

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de boca depende de la etapa, y si bien la identificación de población en riesgo y de lesiones precursoras, así como el diagnóstico precoz disminuyen la tasa de mortalidad, el esfuerzo mayor debe hacerse en la prevención primaria, con el objeto de disminuir la presencia de estímulos que promuevan los cambios neoplásicos en la mucosa de la cavidad oral.<sup>8</sup>

### **Aspectos Históricos**

La existencia del cáncer se conoce desde la antigüedad y ya se menciona en el papiro descubierto por Ebers (1500 a.C.). Hipócrates (460-375 a.C.) lo denomina *karkinoma* o *karkinos* (cangrejo) y propone la teoría de los cuatro humores (sangre, moco, bilis amarilla y bilis negra) de cuyo equilibrio se establecería la salud o eucrasia, mientras que su desequilibrio produciría la enfermedad o discrasia;<sup>9</sup> Galeno (131-203 a.C.) posiblemente fue el primero en proponer una teoría sobre la carcinogénesis al considerar el cáncer como un desequilibrio entre los humores con un exceso de bilis negra en el organismo.<sup>10</sup>

Paracelso (1493-1541) modificó la teoría galénica de la carcinogénesis, considerando que los tumores se producían por acumulación de agentes exógenos en el organismo.<sup>11</sup>

En el siglo XVIII, P. Pott (1713-1788) descubrió la asociación entre el cáncer de escroto y el oficio de deshollinador. A principios del siglo XX, Yamagiwa H e Ichikawa O, consiguieron la primera evidencia experimental de la carcinogénesis química al comprobar la aparición de tumores cutáneos en la oreja del ratón tras aplicaciones de alquitrán.<sup>12</sup> Fue en 1914 cuando T. Boveri enuncia el principio básico de la carcinogénesis al reconocer que el defecto fundamental que conduce al desarrollo del cáncer reside en el material genético de la célula.<sup>13</sup>

El cáncer es una enfermedad genética provocada por la alteración en la expresión de los genes de la célula de forma acumulativa y secuencial; las células transformadas crecen sin control, y adquieren capacidad para invadir y metastatizar.

Tradicionalmente estas neoplasias han sido tratadas con cirugía, comúnmente logrando el control local, pero a principios del siglo XX los cirujanos observaron que los pacientes sometidos a la resección de sus neoplasias primarias aún morían debido a recaídas.<sup>14</sup>

George Crile observó que las recaídas ocurrían en los ganglios cervicales por lo que concluyó que el tratamiento debía incluirlos; algunos años después, Crile demostró más curaciones cuando las resecciones incluían la disección del cuello.<sup>15</sup>

Pero estas operaciones se asociaban a hemorragia importante y requerían de un cirujano talentoso y rápido; la introducción del tubo endotraqueal, los antibióticos y la tipificación de la sangre abatieron la mortalidad operatoria y permitieron a más pacientes tolerar las resecciones con mejores expectativas. Con los éxitos iniciales, se consideró que cirugías más extensas producirían más curaciones, sin embargo, sólo se observaron más complicaciones.

Con el descubrimiento de los rayos Roentgen y el radio, los médicos ensayaron estos recursos, pero la radioterapia tendría que esperar un tiempo para que se produjeran resultados consistentes y seguros, convirtiéndose una herramienta asociada a la cirugía.<sup>16</sup> El siguiente paso era determinar si resecciones menos extensas aún producían resultados comparables a los asociados con procedimientos más extensos.

Esta hipótesis se apoyó en los conocimientos relacionados con los patrones de diseminación del tumor primario.<sup>17</sup> Con el tiempo, esta hipótesis propició el desarrollo de las disecciones modificadas y selectivas del cuello, igualmente eficientes, pero asociadas con menores secuelas.

En los años 40's, el desarrollo de la quimioterapia condujo a la esperanza de que el cáncer podría ser tratado sin necesidad de cirugía, pero la experiencia pronto llevó a la conclusión de su ineffectividad como modalidad única, aunque podría ser útil como

tratamiento paliativo. Ensayos posteriores, con fármacos más activos, demostraron utilidad como tratamiento primario. La quimioterapia asociada a radioterapia secuencial mostró efectividad en el tratamiento de carcinomas laringo-faríngeos avanzados, evitando la laringectomía en una proporción significativa de pacientes sin deteriorar la supervivencia.<sup>18-20</sup> Poco después, la asociación simultánea de quimioterapia y radioterapia demostraría ser superior en términos de supervivencia libre de laringectomía.<sup>21</sup>

Más ensayos demostrarían que el uso simultáneo de la quimioterapia y la radioterapia concomitante en tumores irreseccables acarrearían resultados superiores respecto a la radioterapia sola. Como consecuencia lógica, se ensayó su uso como adyuvante de la resección quirúrgica. Recientemente se demostró ventaja en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los pacientes con alto riesgo de recaída luego de cirugía.<sup>22-23</sup>

Actualmente, la investigación trata de definir la eficacia de los nuevos agentes, en especial con relación a la conservación de órganos, pero aún con los nuevos agentes, se observa una significativa toxicidad que limita su uso rutinario. Por ello, se ensayan nuevas relaciones temporales, otras formas de administración, la adición de agentes citoprotectores y estimulantes de colonias, entre otras medidas, con el objeto de limitar la toxicidad. Recientemente, la investigación de la biología tumoral ha permitido desarrollar moléculas dirigidas a blancos moleculares específicos, entre ellas anticuerpos monoclonales contra receptores que controlan vías relacionadas con la diferenciación y proliferación celular, abriendo nuevos y prometedores caminos.

Por otra parte, debido al mejor conocimiento de los patrones de diseminación, del comportamiento biológico y los mejores estudios de imagen se ha podido realizar, en pacientes seleccionados, resecciones seguras pero de menor extensión, conservando funciones de órganos como la laringe o la mandíbula, limitando las secuelas estéticas y funcionales.<sup>24-26</sup>

En forma interesante, aún con el desarrollo de otras modalidades de tratamiento, la cirugía no ha disminuido su presencia. Para limitar las secuelas funcionales y las deformidades asociadas se incorpora el uso de colgajos pediculados y libres microvascularizados a la reconstrucción.<sup>27</sup> Esto ha producido buenos resultados estéticos, pero los resultados funcionales aún son insatisfactorios, por ello se ha generado una intensa investigación en el área de la ingeniería de tejidos, que podría generar tejidos óseos y blandos útiles en la reconstrucción sin generar morbilidad en los sitios donadores.<sup>28</sup>

### **Objetivos del Tratamiento**

El objetivo primario del tratamiento oncológico ha sido la erradicación de la enfermedad, pero el enfoque ha sido redefinido. La calidad de vida es un concepto ampliamente utilizado que incluye juicios subjetivos y objetivos acerca de aspectos de la existencia de un individuo, incluyendo salud, estado económico, relaciones sociales, y bienestar espiritual. El interés por evaluar la calidad de vida ha aumentado desde que los clínicos e investigadores se dieron cuenta que vivir más no implica vivir bien. Se ha reconocido que el paciente no valora la curación por sí misma, sino en la medida que le permita vivir como él quiere vivir. En consecuencia, los esfuerzos se han dirigido a limitar las secuelas, privilegiando la restauración de la forma y la función.

En la práctica, el enfoque inicial considera las condiciones, necesidades y deseos del paciente, además durante el tratamiento se genera información que refina el tratamiento, que a su vez busca la conciliación entre las posibilidades de curación y la limitación de secuelas; esto representa un punto de difícil definición que demanda un sano juicio, conocimientos y experiencia.

Además, el tratamiento moderno considera los cuidados dentales, el mantenimiento de la nutrición, la reconstrucción inmediata, la restauración de la dentadura, el tratamiento de la xerostomía, la rehabilitación de la deglución, la rehabilitación de la voz, el abandono del tabaquismo, y por supuesto, el control de la enfermedad.

## **La Necesidad de un Tratamiento Eficiente**

En Cuba, el cáncer de cabeza y cuello representa poco más del 10% del total de las neoplasias malignas de los hombres, con un estimado de 2.9% entre las mujeres.<sup>29</sup> Desafortunadamente 65-70% de los individuos se presentan con tumores avanzados asociados a un pésimo pronóstico, ya que la supervivencia global oscila entre 10 y 40% a 5 años, dependiendo del sitio específico y la resecabilidad del tumor. Además, los resultados funcionales y estéticos suelen significar un deterioro significativo en la calidad de vida, debido a trastornos en la fonación, articulación de la palabra, dificultades para la deglución, problemas de olfacción, etc.

En estas circunstancias, el principal problema es alcanzar el control locorregional, ya que dos terceras partes de los pacientes recurren local o regionalmente, mientras que sólo 15-20% sufre metástasis y una cifra similar desarrolla segundos tumores primarios.

## **Justificación**

Hemos querido revisar como se ha realizado la evaluación inicial, el diagnóstico y la elaboración del plan de tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el INOR, como se ha integrado el equipo multidisciplinario formado por expertos en todas las áreas implicadas, para el manejo, seguimiento y respuesta al tratamiento oncoespecífico. Sabiendo de antemano que el abordaje terapéutico de este tipo de tumor es complejo. La extensión de la enfermedad, los hallazgos patológicos y la localización específica establecerán el procedimiento quirúrgico, los campos de irradiación, dosis y fraccionamiento, y las indicaciones de quimioterapia. En este sentido podríamos preguntarnos *¿Cómo han evolucionado los pacientes con cáncer en la cavidad bucal, cuales tratamientos lograron mejores resultados, en cuanto a control y supervivencia y si fue aplicando eficientemente las armas terapéuticas?* Estas son las razones que nos motivaron para la realización de este trabajo.

## OBJETIVOS

### General

- ✓ Caracterizar una serie de casos con diagnóstico histológico de Carcinoma Epidermoide de la cavidad bucal, inscritos en el INOR entre enero de 2005 y diciembre de 2009.

### Específicos

1. Describir las variables socio-demográficas, clínica-patológicas y terapéuticas del carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, distribuidas por los diferentes sitios de esta región topográfica.
2. Identificar intervalos de tiempo existente entre la aparición del primer síntoma y asistencia a consulta, así como entre el diagnóstico definitivo y comienzo de tratamiento distribuida por estadio clínico.
3. Estimar las funciones de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según factores pronósticos y parámetros para medir respuesta al tratamiento.
4. Realizar regresión de Cox para establecer las variables pronósticas independientes.

## MARCO TEÓRICO

### Definición

A la mucosa que recubre las diferentes estructuras del área de cabeza y cuello se le conoce como mucosa de vías aerodigestivas superiores (VADS); en ella se origina 85% de los cánceres de la región, 90% de los cuales son carcinomas epidermoides; el restante 15% está constituido por tumores en la glándula tiroides, piel, huesos del esqueleto facial, cartílagos y partes blandas. La presencia de otro tipo de tumor como sarcoma, melanoma, linfoma, etc., suele ser excepcional.<sup>30</sup>

La parte digestiva de las VADS está formada por la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico superior, esófago cervical, glándulas salivales y conductos excretores de glándulas salivales; y oído medio (considerado un divertículo faríngeo), y la parte respiratoria está formada por las fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe y tráquea. Se excluyen de este grupo el resto de tumores de la vía aerodigestiva superior, neoplasias cutáneas, del sistema nervioso y tiroides.<sup>30</sup> Debido a la gran diversidad de estos tumores, tanto epidemiológica como histológica, localización, historia natural, etc., el abordaje del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello debe ser multidisciplinario.

La cavidad oral se extiende desde la unión del bermellón de la piel en la parte anterior de los labios a la unión de los paladares duro y blando en la parte superior, y a la línea de papilas circunvaladas en la parte inferior.<sup>31</sup> Está dividida en las siguientes áreas específicas o sublocalizaciones: mucosa labial, dos tercios de la parte anterior de la lengua, mucosa yugal, suelo de la boca, encía o reborde alveolar inferior, triángulo retromolar, encía o reborde alveolar superior y paladar duro.

Es un área con un rico aporte linfático, excepto en el labio, que se caracteriza por su baja frecuencia de diseminación linfática (aunque depende de la localización, peor en labio superior y comisuras, tamaño y grado de diferenciación). Las rutas principales

de diseminación son a los ganglios linfáticos del nivel I (submentoniano, submaxilar), II (yugular superior) y III (yugular medio). Los sitios cercanos a la línea media a menudo drenan bilateralmente. La afectación ganglionar regional al diagnóstico se produce en un 30% de los pacientes, pero el riesgo varía según la sublocalización (p. ej. los tumores de labio, paladar duro o encía raramente presentan afectación ganglionar, mientras que en un 50-60% en los tumores de lengua si la presentan), la categoría T y la profundidad de la lesión.<sup>32</sup> El nivel de los ganglios afectados (peor inferiores) y la extensión extracapsular tienen valor pronóstico. Los pulmones son los órganos más comunes de diseminación metastásica; menos frecuentes son las metástasis óseas y hepáticas.

### **Carcinogénesis**

El desarrollo de un tumor maligno requiere interacciones complejas entre factores exógenos y endógenos, y se produce a través de múltiples estadios. El cáncer se debe a la acción de agentes externos que alteran los genes, o a fallos en los procesos celulares intrínsecos. Los carcinógenos son agentes que causan mutaciones en protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN.<sup>33</sup>

En la actualidad se aceptan, al menos, tres etapas en el proceso de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión tumoral.

El carcinógeno se une de forma irreversible al ADN, y se produce una mutación, lo que conlleva la activación de un oncogén o la inactivación de un gen supresor. Es un proceso irreversible y con memoria, que parece depender de la dosis del carcinógeno, aunque no se ha podido demostrar la existencia de un umbral; en el proceso de iniciación pueden ser necesarias varias divisiones celulares. El resultado de la mutación es la adquisición de una ventaja selectiva en el desarrollo de la célula y su descendencia, ventaja conseguida mediante fenómenos de resistencia a la apoptosis o menor sensibilidad a los factores inhibidores del crecimiento.

## **Variaciones geográficas, epidemiología y factores de riesgo**

En Europa la incidencia de cáncer de cavidad oral en el año 2002 fue de 58.943 casos (un 37% de todos los cánceres de cabeza y cuello).<sup>34</sup> En el año 2004 la incidencia de cáncer en Europa fue de 2.886.800 casos, de cavidad oral y faringe de 97.800 (3,4% de todos los cánceres diagnosticados).<sup>35</sup> Según el proyecto EUROCARE Coleman MP<sup>36</sup>, la supervivencia a los 5 años de los 10.746 casos de cáncer de cavidad oral diagnosticados en Europa entre 1990-1994 era de 40,6% en varones y 56,9% en mujeres. En 2004 la mortalidad de los cánceres de cavidad oral y faringe en Europa fue de 40.100 pacientes (2,3% de todos los cánceres).<sup>35</sup> La edad de incidencia comienza a partir de los 45 años, y es un cáncer directamente asociado al consumo de tabaco y alcohol.

Alrededor del mundo, los cánceres de cabeza y cuello tienen grandes diferencias en la frecuencia de presentación y sitio de origen.

El cáncer de la cavidad oral es más frecuente en ciertas regiones de Francia e India<sup>1</sup> y a su vez el de laringe en Brasil (São Paulo), Italia (Varese) y España (región vasca).<sup>2</sup>

Los cánceres de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia en Calvados y Bajo Rhin (Francia) seguidos de Bombay (India). Francia ocupa también uno de los primeros lugares en frecuencia de cáncer de cavidad oral con tasa estimada de ocho por cada 100 mil habitantes, principalmente en la región Nord-pas-de-Calais y Calvados.<sup>2</sup>

En algunas de estas regiones, el consumo de alcohol y tabaco alcanza cifras récord a nivel mundial.

En Cuba, la frecuencia de cánceres de cavidad bucal es, relativamente, alta y aparece en las primeras 10 causas de muertes por tumores, aunque probablemente exista subcaptación en los registros.<sup>29</sup>

## Factores de riesgo en cáncer de cavidad oral

### Etnia

La etnia se asocia al tipo de cáncer de VADS. Entre la población afroamericana de Estados Unidos, la tasa de cáncer de cavidad oral y orofaringe es cuatro veces mayor que en blancos y latinos; la supervivencia es también menor en ese grupo étnico, asociada al diagnóstico en etapas más avanzadas. <sup>1</sup>

### Sexo

El incremento en el hábito tabáquico de la mujer, desde fines de los años sesenta, ha hecho que la proporción hombre:mujer cambie de 6:1 a 4:1. Existen informes de una leve disminución de la tasa de cáncer de cabeza y cuello en el hombre y aumento en las mujeres. <sup>2,8,14</sup>

### Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer de boca; 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco. <sup>37</sup>

En el humo inspirado del tabaco existen más de 30 carcinógenos; los más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas. El riesgo de cáncer es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido: <sup>38</sup> riesgo relativo 1.52 en fumadores de una cajetilla/día y 2.43 en quienes consumen 2 cajetillas/día; igualmente, la aparición de segundos tumores primarios en pacientes que cesaron de fumar después de la curación de su primer cáncer es de 18% y de hasta 30% si continúan consumiendo tabaco, lo que demuestra una relación directa del cáncer de boca con el hábito de fumar.

Entre los fumadores de habanos y pipa, el riesgo de padecer cáncer de la cavidad oral (labios y lengua principalmente) es mayor que en los no fumadores, aunque la tasa de cáncer de faringe-laringe es menor en los fumadores de cigarrillos; <sup>38</sup> cuando

se combina pipa-cigarrillos o habano-cigarrillos el riesgo de cáncer de la boca es mayor en aquellos que utilizan pipa.

El tipo de tabaco también influye; el oscuro es más alcalino y más irritante que el claro; por consecuencia, su inhalación (golpe) es en menor cantidad y se le relaciona más con el cáncer laríngeo que con el de lengua. Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo 59 veces mayor de padecer cáncer de boca que los no fumadores y los de tabaco claro «sólo» tienen un riesgo 25 veces mayor.

Cuando se ha evaluado el tipo de tabaco consumido asociado al estado socioeconómico, el consumo de alcohol, el tiempo de exposición y el uso o no de filtro en el cigarrillo, los fumadores de tabaco oscuro tienen tres veces más riesgo de cáncer de cavidad oral y faringe que los fumadores de tabacos claros.<sup>39-41</sup>

La distribución geográfica de los diferentes subsitios anatómicos donde se origina un cáncer es explicada por los hábitos de tabaquismo de la población; los países con mayor mortalidad por cáncer de laringe son: Francia, Uruguay, España, Italia, Cuba, Argentina, Brasil, Colombia y Grecia, naciones que tienen los mayores índices proporcionales de consumo de tabaco oscuro; así mismo, el subsitio más afectado en estos países es la región supraglótica (debido a una menor inhalación) a diferencia de la región glótica en Estados Unidos, donde el tabaco más consumido es el claro o rubio.<sup>42</sup>

Otros factores asociados al tabaco y relacionados con un incremento en el riesgo de cáncer son el consumo de cigarrillos cortos (mayor concentración de carcinógenos) y el consumo de cigarrillos con filtro (se les ha asociado a mayor riesgo de cáncer de pulmón debido a que partículas de filtro impregnadas de carcinógenos e inspiradas al fumar han sido encontradas en macrófagos alveolares).

Los cigarrillos *light* incrementan la frecuencia de consumo y por lo tanto no sólo no disminuyen el riesgo de cáncer, sino que lo incrementan debido a la exposición del

fumador a mayor dosis; finalmente, el cigarrillo hecho a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer.<sup>2</sup>

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral, ya sea sublingual o en el carrillo (*smokeless tobacco*), incrementa el riesgo cuatro a seis veces más para padecer cáncer de la cavidad oral (labios, lengua y mucosa de carrillo); este hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de Estados Unidos y Europa.<sup>2,43</sup>

El consumo de betel, nuez de areca y otras raíces utilizadas en el «aseo» dental, como la de souke en la India y Túnez, se asocia a cáncer de encía y piso de la boca.<sup>2,44</sup>

### Alcohol

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer cáncer de boca, orofaringe y laringe supraglótica; es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de VADS en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores, y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es cuatro veces mayor en los bebedores.<sup>45</sup>

Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de la saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, desregulación del sistema enzimático del citocromo p450,14 enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN, incrementa el daño cromosómico y los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de la boca-orofaringe).

Probablemente, el efecto más importante es la irritación local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los sitios donde hay contacto durante la ingestión y deglución

(piso de boca, bordes linguales, región glosamigdalina, valléculas (límite entre la lengua y la laringe), hipofaringe región supraglótica y esófago; la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica (en donde el alcohol no está en contacto directo) no es mayor en bebedores que en abstemios. <sup>1</sup>

La dosis de alcohol consumido tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer de boca-orofaringe; después de ajustar la variable tabaquismo, el riesgo relativo de cáncer de faringe se incrementa de 1 en los consumidores de < 25 g de alcohol/ día (dos tragos) a 125 en los que consumen > 100 g/día (siete tragos o más). <sup>46</sup>

#### Tipo de alcohol

Alcohólica: la cerveza contiene nitrosodimetilamina; el vino y destilados, diferentes tipos de taninos; cuando se compara el tipo de alcohol con el tipo y cantidad de carcinógenos, se observa que los «licores oscuros» como el whisky, el ron añejo y el coñac, contienen mayor proporción de carcinógenos éster y acetaldehído que los licores ligeros (vodka, ginebra, ron claro); la proporción de cáncer hipofaríngeo y de laringe supraglótica es mayor en los consumidores de alcoholes oscuros; los consumidores de vino y cerveza tienen mayor proporción de cáncer de la cavidad oral. <sup>47</sup>

#### Asociación alcohol-tabaco

La intoxicación alcohol-tabaco actúa sinérgicamente en la génesis del carcinoma epidermoide de la cavidad oral-orofaringe<sup>1</sup> e incrementa hasta 50% el riesgo de padecer cáncer de boca en comparación con la población sin esta intoxicación. El riesgo de un no bebedor que fuma 40 cigarrillos al día se multiplica por 2.5, al igual que el de un bebedor excesivo que no fuma; sin embargo, en un fumador y bebedor el riesgo relativo se multiplica por 16. <sup>2</sup>

Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de cavidad oral-orofaringe son: Té de hierba mate. El consumo de té de hierba mate en Sudamérica se ha asociado a cáncer de faringe y esófago; aunque no se han demostrado propiedades carcinogénicas, probablemente actúa al igual que el alcohol, como promotor y solvente.

Higiene bucal. La higiene oral deficiente se ha asociado a cáncer de la cavidad oral, pero en realidad no existe una causa-efecto; la gingivitis, restos radiculares, pérdida de órganos dentarios y el cepillado dental menos de una vez al día se encuentran más en pacientes con cáncer de cavidad oral.<sup>48</sup>

*La hipótesis donde se plantea que: “la presencia de carcinógenos en la placa dentobacteriana favorece la irritación crónica de encías, mucosa del piso de la boca y bordes linguales y, finalmente, la aparición de carcinomas epidermoides en estas regiones y la placa dentobacteriana es la causa de los carcinomas originados en estos sitios en personas de la tercera edad que no tienen otros factores de riesgo”; es cuestionable.<sup>6,26,48</sup>*

#### Riesgo ocupacional

Profesionistas expuestos a polvo de madera, cemento, pinturas, barnices, ácido sulfúrico e hidrocórico (presentes en baterías), asbestos y níquel, tienen mayor prevalencia de cáncer de cabeza y cuello aun después de ajustar el riesgo por tabaquismo-alcoholismo,<sup>2</sup> aunque su asociación al cáncer de la cavidad oral es prácticamente nula.

#### Virus del papiloma humano

Más de 80 diferentes tipos de virus del papiloma humano han sido identificados y existe evidencia de que al menos otras 40 variedades podrían ser clasificadas.<sup>49</sup>

Estos virus tienen especial tropismo por los epitelios de células escamosas y su ciclo productivo es mantenido sólo por las células epiteliales; en un epitelio infectan las células basales encargadas de la síntesis de DNA, en donde inician su replicación.

Los tipos virales más asociados a cáncer de VADS son 16, 18 y 31, y los subsitios anatómicos más relacionados con la infección viral son: cavidad oral, amígdala y esófago cervical.<sup>49</sup>

El carcinoma verrucoso es el tipo histológico más asociado a infección por virus del papiloma humano, que puede ser aislado entre 30 y 100% de los pacientes con ese tipo de tumor.<sup>50</sup>

Sin embargo, la relación causa-efecto como inductor de la neoplasia se pone en duda al saber que el virus del papiloma humano puede ser aislado de la mucosa en aproximadamente 64% de los testigos sanos (sin cáncer de VADS).<sup>50-53</sup>

La infección por el virus del papiloma humano ha sido estudiada como cofactor asociado a otros factores de riesgo conocidos (alcohol y tabaco); sin embargo, la prevalencia del virus en los tejidos de individuos que fuman y beben alcohol no es mayor que en los sujetos sin estos hábitos.

La infección del virus del papiloma humano tiene relación con los hábitos sexuales de los individuos y ha sido demostrado que la frecuencia de esta infección es mayor en personas con múltiples contactos sexuales sin protección, y con el contacto orogenital, anogenital y oroanal; la identificación de virus del papiloma humano en la orofaringe de parejas de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al virus, es mayor que en aquéllas en las que el virus no se identifica; la presencia del virus del papiloma humano podría ser la causa del incremento en el número de pacientes con cáncer de lengua-orofaringe que no fuman ni beben alcohol y en menores de 45 años de edad.

### VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y al mal pronóstico. Se sabe que se asocia a enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma cervicouterino y carcinoma del conducto anal, y que generalmente estos pacientes tienen infección por uno o más virus ADN, como el virus herpes humano-8, de Epstein-Barr y del papiloma humano.

Sin embargo, existe poca evidencia de que el VIH sea directamente oncogénico; aunque la infección viral pueda contribuir a la patogénesis o complicar el tratamiento neoplásico, no se ha encontrado alguna proteína viral directamente transformadora ni una transducción de oncogenes celulares.<sup>54</sup>

A pesar de ello, la asociación entre la infección por VIH y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en especial de la cavidad oral, se ha incrementado.

Se sabe que 5% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello son seropositivos a la infección; la media de edad de estos pacientes es 43 años, a diferencia del grupo no seropositivo y aproximadamente 20% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello menores a 45 años tienen infección por VIH.<sup>55</sup>

El sitio de origen del tumor no es diferente en relación con el grupo no infectado, pero la neoplasia suele estar en etapa más avanzada.

#### *Virus herpes (VHS-1)*

En 42% de los pacientes con cáncer de cavidad oral se puede aislar la proteína del VHS-1 *versus* 0% del grupo testigo. El virus herpes humano-8 es un cofactor exógeno oportunista y saprófito que aprovecha la presencia del VIH para inducir tumorigénesis; su transmisión es por vía sexual y se ha identificado en 30 a 60% de la población homosexual seropositiva a VIH.<sup>49</sup>

#### *Campo de cancerización*

Los pacientes con carcinoma epidermoide de boca-orofaringe presentan con frecuencia otras neoplasias en la mucosa del área de cabeza y cuello, en forma sincrónica o metacrónica; se estima que el riesgo de un segundo y tercer tumor primario es de 4% por año y se relaciona con la intensidad de la intoxicación alcohol-tabaco.<sup>1, 56</sup>

Los pacientes con cáncer en mucosas de cabeza y cuello tienen frecuentemente áreas aisladas con lesiones precancerosas o precursoras en diversas fases de progresión neoplásica causadas por el mismo estímulo, de tal manera que toda la mucosa tiene cambios inducidos por el agente etiológico, que durante la evolución pueden progresar y manifestarse como otras neoplasias, principalmente en faringe, laringe y cavidad oral, fenómeno descrito en 1953 por Slaughter como «campo de cancerización». <sup>57</sup>

El consumo crónico y abundante de carcinógenos lesiona grandes extensiones de la mucosa de las VADS, y en ella se han identificado anormalidades en los oncogenes supresores como el p53, cuando aún no existen cambios neoplásicos. <sup>58</sup>

#### Reflujo gastroesofágico

Se ha sugerido que el reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de cáncer de la faringe y de la laringe supraglótica, sobre todo en la epilaringe (epiglotis suprahiodea y pliegues ari-epiglóticos); aproximadamente 54% de los pacientes con cáncer de VADS tiene prueba positiva de 24 horas al reflujo; sin embargo, aunque esta tasa es elevada no es muy diferente a la de personas sin cáncer.

Cuando se ajusta el riesgo por edad, tabaquismo, alcoholismo, sexo y etnia, el cáncer de faringe-laringe es más frecuente en pacientes con historia de reflujo gastroesofágico.

#### Nutrición

Las dietas pobres en ciertos grupos de alimentos han sido asociadas a la aparición de cáncer del tracto respiratorio alto; la información más consistente es que la ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo de padecer cáncer de la boca asociado a la cantidad de vitaminas C, E, flavonoides y beta-carotenos. Los fumadores duplican su riesgo de padecer cáncer si tienen un consumo bajo de frutas y vegetales, y ha sido reportado que este riesgo disminuye si los pacientes consumen con regularidad frutas, vegetales y pescado. <sup>59-60</sup>

Aunque se sabe que los carotenoides disminuyen el riesgo, no se puede precisar cuál o cuáles de los más de 500 tipos tienen un papel protector.

### Marihuana

El humo de la marihuana tiene cuatro veces más alquitrán y 50% mayor concentración de benzopirenos e hidrocarburos aromáticos que el humo del tabaco; sin embargo, es difícil demostrar que la *Cannabis* sea un factor de riesgo independiente, ya que la mayoría de los consumidores de marihuana también lo son de tabaco o alcohol. En un estudio que incluyó 173 pacientes con cáncer de VADS y 176 controles sanos, cuando se ajustó el riesgo por tabaquismo y alcoholismo se encontró que el riesgo para padecer cáncer estaba 2.6 asociado al consumo de marihuana en forma proporcional a la cantidad.<sup>61</sup>

### Susceptibilidad genética

El factor de riesgo más importante para cáncer de cabeza y cuello es el antecedente de consumo de tabaco y alcohol; sin embargo, no todos los pacientes con cáncer originado en mucosas de cabeza y cuello son grandes fumadores o bebedores.

Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta la hipótesis de mayor susceptibilidad genética; alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación del DNA y en el sistema de apoptosis, hacen que ciertos individuos requieran menor dosis de carcinógeno que otros para desarrollar una neoplasia.

En un futuro, la identificación en la población general de estos individuos (probablemente con historia familiar de cáncer de cabeza y cuello) con biomarcadores específicos, tendrá un impacto importante en la prevención primaria, detección oportuna y prevención secundaria del cáncer originado en mucosas de VADS.<sup>59</sup>

### Humo de tabaco en medio ambiente (tabaquismo pasivo)

Se conoce como tabaquismo pasivo aquel que sufre una persona que sin fumar inhala el humo del tabaco producido por otros fumadores (es llamado también second-hand tobacco); la importancia del tabaquismo pasivo, ya sea domiciliario o laboral como factor de riesgo para cáncer sobre todo de orofaringe y laringe es controvertido; hay dos estudios de casos y controles que han sido reportados y que muestran que el riesgo se incrementa más de dos veces, particularmente en mujeres y cuando la exposición es laboral.<sup>59</sup>

### **Diagnóstico y Estadificación**

La mayoría de los cánceres de cavidad oral (95%) son carcinomas de células escamosas y pueden ser precedidos por diversas lesiones precancerosas. El carcinoma verrucoso es un carcinoma escamoso de bajo grado localizado sobre todo en la cavidad oral (fundamentalmente en encía y mucosa yugal), con crecimiento lento y relacionado con el consumo de tabaco masticado. Los tumores de glándulas salivales menores no son raros en estas localizaciones. Otros tumores pueden ser de origen en tejido linfoide, de tejidos blandos, de hueso y de cartílago, y requieren consideración especial. Tiene importancia pronóstica la invasión tumoral en profundidad, y la invasión vascular o perineural. Estos tumores pueden aparecer con tres presentaciones diferentes: endofítico, exofítico y ulcerado. Es importante conocer el grado histológico pues tiene valor pronóstico.

El diagnóstico y la estadificación tumoral se llevarán a cabo mediante la inspección y palpación de la cavidad oral (bimanual) y del cuello, toma de biopsia y TC craneocervicotorácica (se prefiere respecto de la RM porque provoca menos artefactos con los movimientos respiratorios). Por la relativa frecuencia de segundos tumores primarios simultáneos en el tracto aerodigestivo, se recomienda la realización de broncoscopia y esofagoscopia. El PET, y aún mejor PET/TC, puede ser útil para la estadificación inicial, con elevada eficacia para la detección de adenopatías cervicales no palpables,<sup>62</sup> planificación más perfecta de la radioterapia, valoración de eficacia del tratamiento (p. ej. de quimioterapia neoadyuvante), el diagnóstico de la

enfermedad residual postratamiento y de recidivas. La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establece esta clasificación TNM <sup>63</sup> con la distribución anatómica de los ganglios linfáticos regionales en sublocalizaciones o niveles. Se recomienda una exhaustiva evaluación dental, especialmente en esta localización, y también un buen estudio del estado nutricional.

Los síntomas que con mayor frecuencia presentan estos pacientes son: hemorragia, disfagia, disartria y halitosis. Estos tumores afectan de forma importante a funciones fisiológicas (respiración, masticación y deglución), los sentidos (gusto), la apariencia física y la voz. Todas estas alteraciones condicionan la calidad de vida del paciente, que deberá medirse con las oportunas escalas (EORTC- HN35, UW-QOL, FACT-HN). El estadio TNM, la resecabilidad, el grado de diferenciación tumoral, el estado general, la pérdida de peso, el tratamiento previo con radioterapia y las comorbilidades son los factores pronósticos conocidos más importantes para los tumores de la cavidad oral.<sup>64</sup> El espesor/profundidad de la invasión tumoral condiciona el riesgo de metástasis ganglionares, y, en general, una biología más agresiva con una peor supervivencia.<sup>65</sup> Se están estudiando factores predictivos de sensibilidad al tratamiento, entre los que destacan marcadores relacionados con hipoxia y radioterapia: osteo- pontina, nimarazol, PET con 18F-misonidazol.<sup>66</sup> En general, para tumores de cabeza y cuello existen factores que identifican un peor pronóstico, entre los que destacan la expresión de EGFR (presente en la mayoría de estos cánceres).<sup>67</sup>

El riesgo de segundos tumores primarios en el tracto aerodigestivo para los tumores de cabeza y cuello, en general, es de un 3-7%/año, relacionado con el consumo de alcohol y tabaco tras finalizar el tratamiento.<sup>68</sup>

En evaluación clínica, se deberá medir el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dar tolerancia para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen > 3 cm en diámetro no son ganglios solos; sino ganglios aglomerados o tumor en los tejidos blandos del cuello. Hay tres estadios de ganglios

clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c, pero se recomienda. Los nódulos de línea media se consideran nódulos homolaterales

### **Prevención del cáncer de cavidad oral**

Los carcinomas epidermoides originados en cavidad oral y orofaringe ocupan actualmente el sexto lugar de todas las neoplasias en el mundo.<sup>69</sup>

Los esfuerzos en la terapéutica, la cirugía radical con grandes reconstrucciones, el advenimiento de nuevos fármacos de quimioterapia y la mejoría en las técnicas de radiación, si bien han impactado en la mejor evolución de los pacientes, en realidad no han cambiado las tasas de curación en forma significativa en los últimos 50 años.

Ante este panorama, la prevención primaria emerge como una estrategia importante. El riesgo de cáncer de cabeza y cuello disminuye en los pacientes que cesan la intoxicación, y se sabe que los pacientes con carcinoma ya diagnosticado que continúan fumando tienen más riesgo de recaída o de aparición de un segundo tumor primario, comparados con los que cesan el hábito tóxico.<sup>9</sup>

Dejar de fumar desempeña un papel de gran importancia; se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de aparición de lesiones premalignas y malignas; el riesgo de padecer displasia de las mucosas es similar a cuando nunca se ha fumado, quince años después de haber cesado el hábito; el riesgo de cáncer de cavidad oral disminuye 30% cuando se tiene entre uno y nueve años de haber dejado de fumar y 50% después de nueve años.<sup>45</sup>

De tal manera que estimular a la población para abstenerse de fumar es primordial, tanto en la prevención de neoplasias iniciales como en los pacientes en seguimiento. Si bien el riesgo de adquirir un cáncer disminuye, no llega a ser como el de los individuos que nunca han fumado, y se requiere de hasta 15 años sin exposición para que los cambios en la mucosa inducidos por el tóxico desaparezcan.

Ante este panorama, surge la necesidad de crear mecanismos que permitan en personas con alto riesgo de cáncer de cabeza y cuello, prevenir, detener, disminuir o retrasar la aparición de neoplasias en las mucosas del área de cabeza y cuello; la quimioprevención es una modalidad terapéutica en la que se administran uno o más fármacos con este objetivo.

La carcinogénesis de la mucosa de VADS es un proceso con múltiples pasos, desde el estímulo inicial del carcinógeno en la mucosa sana hasta la aparición de un carcinoma invasor; el concepto de «campo de cancerización» antes mencionado explica cómo el carcinógeno actúa en toda la mucosa, pero sólo en un sitio se hace evidente clínicamente como una neoplasia; la meta de la quimioprevención es interrumpir la progresión de la carcinogénesis y, de ser posible, revertir los cambios hacia una mucosa sana.<sup>70-71</sup>

La vitamina A y sus análogos, los retinoides, son los medicamentos más estudiados en la quimioprevención; los retinoides pueden ser naturales (ácido transretinoico o retinil-palmitato) o sintéticos (ácido 13-cis-retinoico y fenritidina).<sup>70</sup> Todos modulan y regulan el desarrollo celular, la diferenciación celular y la apoptosis tanto de las células normales como de las displásicas y neoplásicas. Hong demostró la capacidad del ácido 13-cis-retinoico para revertir áreas de leucoplasia (área preneoplásica);<sup>72</sup> autores han evidenciado la misma capacidad incluso en áreas de displasia celular; sin embargo, en la mitad de los pacientes la lesión reaparece dos meses después de haber suspendido el tratamiento.

El estudio aleatorizado de Anderson para evaluar la utilidad de las dosis bajas de retinoides, por tiempo prolongado (nueve meses) en pacientes con respuesta inicial o estabilidad de las lesiones precancerosas en mucosas de cavidad oral, no mostró ninguna diferencia en cuanto a conversión a carcinoma *in situ* o invasor, comparados con los pacientes que no recibieron el tratamiento.<sup>73</sup>

El estudio más importante que ha evaluado los retinoides en la prevención del cáncer es el EUROSCAN. Incluyó 2,592 pacientes, su objetivo fue evaluar la utilidad de la vitamina A y la N-acetilcisteína, solas o en combinación, en pacientes con alto riesgo de segundos tumores primarios, carcinoma broncogénico o con lesiones preneoplásicas; no se encontró diferencia significativa en ninguno de los brazos de tratamiento en relación con la aparición de segundos tumores primarios en VADS, recaída de tumores previamente tratados ni progresión de lesiones preneoplásicas.<sup>74</sup>

La mayoría de los autores concluyen que la vitamina A, asociada o no a la N-acetilcisteína, no incrementa la supervivencia de pacientes con cáncer de VADS ni disminuye la posibilidad de padecerlo, en pacientes con alto riesgo; además, la administración de betacarotenos podría tener un efecto deletéreo en pacientes fumadores.<sup>43,63,70</sup>

Con esta información, a la conclusión a la que podemos llegar es que la única forma de disminuir el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral es la prevención primaria.

### **Tratamiento**

La cirugía y la radioterapia representan el tratamiento estándar de los estadios precoces y las lesiones localmente avanzadas resecables del cáncer de cavidad oral. Se consiguen resultados de supervivencia a 5 años del 50-70%. El tratamiento específico quedará definido por el estadio T y N y el riesgo de afectación ganglionar en los casos N0. La elección del tratamiento vendrá determinada individualmente según los resultados funcionales y cosméticos, y la experiencia del cirujano u oncólogo radioterapeuta. Es particularmente importante la participación de un equipo multidisciplinario para establecer la indicación del mejor tratamiento para esta localización tumoral, porque se ven implicadas funciones fisiológicas críticas como la masticación, deglución y la articulación del habla. El tratamiento con radioterapia de los tumores T1-2 N0 se realiza con irradiación externa con o sin braquiterapia a dosis igual o superior a 70 Gy (2,0 Gy/d) sobre el tumor primario, e igual o superior a 50 Gy (2,0 Gy/d) a nivel cervical (si hay riesgo). Complementar con fuentes de radiación

intersticial permite lograr dosis adecuadas para tumores primarios grandes, pero en tumores resecables existe preferencia por el tratamiento quirúrgico y, sobre todo, en las sublocalizaciones de la lengua,<sup>75</sup> mucosa yugal y suelo de boca, por los mejores resultados que ofrece. Los avances en la reconstrucción usando técnicas microvasculares, injertos (de grasa, cutáneos, de rotación miocutáneos o libres), colgajos de mucosa local o prótesis dentales han permitido mejores resultados funcionales. La cirugía en estadios T1-2 N0 consistirá en escisión del tumor primario con o sin disección cervical selectiva (no se resecan los cinco niveles ganglionares, sólo tres o más según la localización de la lesión) uni o bilateral. Está indicada la quimiorradioterapia concomitante postoperatoria<sup>22-23,76</sup> en tumores T1-2 N0 con características de elevado riesgo de recidiva (extensión extracapsular y/o márgenes positivos), con dosis igual o superior a 60 Gy en tumor primario y a nivel cervical igual o superior a 60 Gy (2,0 Gy/d) si riesgo alto, y 50 Gy (2,0 Gy/d) si riesgo bajo; y con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>/21 días en 3 ciclos. Este tratamiento adyuvante concomitante determina una mayor toxicidad, precisando una mejor terapia de apoyo y buenas condiciones físicas del paciente. Con características de menor riesgo de recidiva (invasión perineural, linfática o vascular) se indicará radioterapia postoperatoria o quimiorradioterapia (sólo si múltiples ganglios afectados). Es importante que este tratamiento adyuvante se inicie pronto por razones biológicas de repoblación tumoral, frecuente cuando la cirugía precisa una complicada técnica de reconstrucción.<sup>77</sup>

Los pacientes con lesiones resecables T3 N0 o T1-3 N1-3 serán intervenidos quirúrgicamente practicándose exéresis del tumor primario y disección cervical selectiva (si N0) o disección radical modificada (con preservación de nervio espinal accesorio = tipo I, también de la vena yugular interna = tipo II, y además del músculo esternocleidomastoideo = tipo III) uni o bilateral, y si existen características de riesgo de recidiva deberán además recibir quimiorradioterapia adyuvante.

Los tumores T4 resecables con o sin afectación ganglionar en pacientes seleccionados se pueden tratar con cirugía (puede ser necesario practicar mandibulectomía, maxilectomía, glosectomía, etc.) y después quimiorradioterapia.

Para lesiones localmente avanzadas irresecables (definidas cuando no es posible una reconstrucción funcional, provocan trismus, cruzan la línea media de la pared faríngea, afectan a tejidos blandos del cuello, o presentan ganglios cervicales que están fijados a la arteria carotídea, a la mastoidea, base de cráneo o columna cervical),<sup>78</sup> o en resecables para preservación de órgano (aunque no ha sido específicamente estudiada esta estrategia en esta localización), el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia si presenta buen estado general, con presencia de sustancial toxicidad. La dosis es igual o superior a 70 Gy (2,0 Gy/d) en el tumor primario y a nivel cervical afectado, y de > 50 Gy (2,0 Gy/d) a nivel cervical de bajo riesgo, con quimioterapia concomitante con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>/21 días en 3 ciclos<sup>78-79</sup> (este esquema de quimioterapia se ha modificado en algunos estudios para mejorar la tolerancia, pendiente de demostrarse si se mantiene el beneficio). Si tras este tratamiento persiste enfermedad residual a nivel de tumor primario y/o cervical, o se trataba de N2-3 al diagnóstico, se practicará cirugía de rescate y/o disección cervical. Otras opciones menos recomendables serían quimioterapia de inducción a radioterapia, o sólo radioterapia en pacientes con estado general pobre.<sup>77</sup> En el metaanálisis MACH-NC se demostró beneficio en supervivencia a 5 años del 8% (p < 0,0001) cuando se administraba quimioterapia concomitante con el tratamiento locorregional, y del 5% (p < 0,01) para quimioterapia de inducción con el régimen cisplatino + 5-fluorouracilo (5-FU) (PF), fundamentalmente por el mejor control locorregional y no tanto por disminución de metástasis a distancia, sin que se observaran diferencias según el *timing* de radioterapia (fraccionamiento convencional vs alterado), mono frente a poliquimioterapia (aunque mejor si basada en platino), localización del tumor o estadio (precoz vs localmente avanzado).<sup>80-81</sup>

En un estudio fase III italiano se demuestra que, sobre todo, la quimioterapia de inducción con PF mejora la supervivencia respecto de sólo una terapia locorregional en tumores irresecables (a 10 años 16 vs 6% de pacientes vivos, respectivamente).<sup>82</sup> Se dispone ya de resultados de estudios aleatorizados fase III en tumores irresecables sobre todo, pero también en algún caso resecables comparando quimioterapia de inducción estándar (régimen PF) con docetaxel + cisplatino + 5-FU

(TPF) o paclitaxel + cisplatino + 5-FU (PCF), y luego quimio-radioterapia o radioterapia, con resultados satisfactorios y favorables para los regímenes con taxanos y tumores irresecables, y con mejor tolerancia que PF.<sup>83-85</sup>

Para la enfermedad recurrente locoregional no previamente irradiada se considerará la resección quirúrgica si es posible con o sin radioterapia; si no es resecable se administrará quimiorradioterapia concomitante (con cisplatino o carboplatino). Si ya se había irradiado se valorará la posibilidad de reirradiación o quimioterapia. En las recidivas a distancia o enfermedad diseminada al diagnóstico (5%) se administrará tratamiento con quimioterapia con un solo agente o una combinación según el estado general del paciente, comorbilidades, etc. Se han introducido recientemente nuevos fármacos con resultados a tener en consideración, recomendándose la participación en ensayos clínicos

### **Principios del Tratamiento**

Entre los tumores de las vías aerodigestivas superiores se distinguen tumores heterogéneos respecto a su anatomía, pero también con relación a su historia natural y respuesta al tratamiento, sin embargo, es posible hacer algunas generalizaciones útiles.

En la enfermedad confinada al sitio del primario, el objetivo es erradicar la enfermedad sin olvidar los resultados estéticos y funcionales; en el otro extremo, si la curación no es posible, el objetivo es la paliación de las manifestaciones actuales o inminentes manteniendo en lo posible la calidad de vida. En situaciones intermedias el objetivo no siempre está claro, pero la curación es posible en una proporción significativa de individuos.

Es importante subrayar que los pacientes con tumores avanzados con frecuencia son portadores de algún deterioro nutricional que puede ser agravado con el tratamiento; por ello estos pacientes a menudo requieren apoyo nutricional desde el momento en que se establece el diagnóstico.

El apoyo nutricional mejora la tolerancia al tratamiento y disminuye la morbilidad quirúrgica.<sup>86</sup> Por otra parte, si se prevé el uso de radioterapia se debe solicitar consulta odontológica inmediata para tomar medidas que limiten las secuelas de la radioterapia.

### **Enfermedad Temprana**

Los carcinomas tempranos (etapas clínicas I y II), comúnmente son tratados con una modalidad: cirugía o radioterapia. Ambas, de acuerdo a estudios no controlados, producen resultados oncológicos semejantes. La cirugía es preferida si puede obtenerse una escisión radical con secuelas aceptables, aunque la experiencia sugiere que ambas modalidades pueden ser usadas con ventajas en situaciones particulares. Así, la radioterapia puede preservar mejor la forma y función, evitar los riesgos e incomodidades de la cirugía y puede ser superior manejando tumores de bordes imprecisos y de rápido crecimiento, pero sus desventajas incluyen la mucositis, xerostomía, tratamiento prolongado y la posibilidad de osteorradionecrosis.

La teleterapia es una excelente opción en tumores laringeos e hipofaríngeos tempranos, ya que el control es semejante al reportado con cirugía, pero evita los riesgos e incomodidades de ésta, como la aspiración y la necesidad de traqueotomía o sondas de alimentación.

La braquiterapia es una buena alternativa en casos seleccionados, ya que permite administrar dosis altas y homogéneas en volúmenes limitados, produciendo excelentes resultados oncológicos, estéticos y funcionales; esto es especialmente cierto en tumores menores de 4cm. La experiencia sugiere que la radioterapia es más adecuada en aquellos tumores infiltrantes y poco definidos, mientras que la cirugía puede ser usada con ventaja en los pacientes con márgenes tumorales bien definidos localizados en sitios cuya resección se asocia a morbilidad aceptable.

En el caso de optar por braquiterapia se utilizan protectores emplomados para evitar radiar la mandíbula y otros tejidos sanos.<sup>87</sup>

El análisis de series de casos sugiere que la radioterapia externa es tan efectiva en el manejo de la enfermedad ganglionar subclínica como la cirugía, pero en los primarios de la cavidad bucal y bucofaringe suele optarse por una disección electiva del cuello para evitar en lo posible la xerostomía; esta combinación constituye una excepción al principio de tratar el primario y el cuello en forma inicial con la misma modalidad terapéutica.

Por otra parte, la cirugía, bien indicada y practicada, es una forma de tratamiento expedita y segura, que permite obtener información pronóstica que puede mejorar el tratamiento.

Ciertamente, la cirugía produce secuelas estéticas y funcionales de consideración si está mal indicada o es pobremente ejecutada, pero representa una excelente elección en áreas accesibles donde la resección causa secuelas menores, como en las lesiones menores ubicadas en el borde lateral de la lengua, en el segmento anterior del piso de la boca, encía y en la pared lateral o posterior de la bucofaringe. También es una buena elección si el defecto puede ser reconstruido con mínima morbilidad. Se debe resistir la tentación de limitar el tamaño de los márgenes con el fin de limitar las secuelas funcionales o facilitar la reconstrucción. Un tumor temprano adecuadamente resecado puede ser tratado sólo con cirugía, mientras que un margen positivo a menudo conduce a radioterapia postoperatoria que agrega morbilidad y deteriora la posibilidad de curación. Los tumores ubicados sobre estructuras óseas, como en el paladar duro, trígono retromolar y reborde gingival, aun cuando clínicamente sean tempranos, suelen tratarse con cirugía inicial debido a la posibilidad de invasión ósea no reconocida que podría hacer menos efectiva a la radioterapia, la evaluación de la respuesta es difícil y conduce a la posibilidad de osteorradionecrosis.

### **Enfermedad Avanzada Resecable**

En los tumores clínicamente avanzados, pero resecables (etapas III y IVa) el análisis de series de casos sugieren fuertemente que estos deben ser tratados en forma

combinada, con resección quirúrgica y tratamiento adyuvante (radioterapia exclusiva o quimiorradioterapia concomitante).

Se practica la escisión de la lesión con márgenes tridimensionales macroscópicos amplios (>10 mm, para obtener un margen microscópico >5 mm) y luego se administra el tratamiento adyuvante. Se considera que esta secuencia facilita la resección, disminuye la probabilidad de complicaciones y puede producir un mejor control local.

La resección de la lengua que rebasa la línea media, especialmente a nivel de la base se asocia a malos resultados funcionales, por esta razón la glosectomía total rara vez es practicada como procedimiento primario. Sin embargo, si es necesaria la glosectomía total se ha propuesto asociarla a laringectomía con el fin de evitar aspiración; sin embargo, experiencias recientes indican que pacientes seleccionados, motivados y con buena reserva respiratoria pueden conservar su laringe con razonables resultados funcionales mediante el uso de colgajos voluminosos microanatomizados y una gastrostomía permanente.<sup>88</sup>

### **Enfermedad Avanzada Irresecable**

Son tumores irresecables aquellos que tienen una extensión tal que hace improbable la escisión con márgenes libres o cuando la morbilidad y mortalidad potenciales del tratamiento son inaceptables.

Evidencia proveniente de estudios controlados y meta-análisis indica que estos pacientes son mejor tratados con quimio-radioterapia concomitante<sup>89</sup> de inducción y cirugía de consolidación, cuando el tumor se torna resecable las ventajas incluyen un mejor control y una mejor supervivencia.

Los esquemas basados en platino son los más utilizados, pero la gemcitabina en dosis bajas (50-100mg/m<sup>2</sup>) puede asociarse a resultados comparables en términos de respuesta y de control local, pero con menor toxicidad hematológica.<sup>90</sup>

Si las adenopatías inicialmente irresecables responden en forma completa, pero alguna de ellas era mayor de 3 cm, se requiere una disección planeada del cuello, esto presupone que el tumor primario ha sido controlado o es controlable.<sup>91-92</sup> Dicha disección se realiza después de evaluar la respuesta a la quimio-radioterapia, lo cual ocurre 6–8 semanas después de concluido el tratamiento combinado. La morbilidad de la cirugía posterior a quimio y radioterapia concomitante suele ser mayor que la observada sólo con radioterapia, pero puede abatirse con atención a los detalles y mediante el uso de colgajos interpuestos para evitar cierres primarios.

### **Manejo de los Tumores que Involucran la Mandíbula**

El manejo de la mandíbula es importante en el tratamiento de los tumores que la comprometen.

La mandíbula obviamente invadida se trata mediante una resección segmentaria, que implica seccionar un segmento de esta, perdiendo su continuidad. La resección segmentaria también se indica si existe alto riesgo de invasión no reconocida clínicamente, como en presencia de un tumor que envuelve la mandíbula, el antecedente de extracción dental o pérdida espontánea de piezas dentarias en el sitio del tumor, la presencia de un tumor en contacto con la mandíbula radiada previamente o cuando la mandíbula tiene resorción avanzada, de suerte que no es posible realizar una resección marginal y mantener la fortaleza mandibular.

Análisis retrospectivos sugieren que el margen óseo macroscópico, cuando el tumor erosiona la cortical mandibular y la mandíbula que no ha sido radiada debe ser de 1 cm. Esto produce un control local óseo, del 98%. En contraste, si el tumor ha logrado penetrar el canal medular, por ejemplo, a través de los defectos alveolares de extracciones dentarias previas, podría requerirse un mayor margen, controlado mediante improntas del canal medular.<sup>93</sup>

Cuando el tumor está cercano a la mandíbula (<1 cm) o sólo invade al periostio, la decisión es más compleja, pero comúnmente se requiere una resección marginal, que

elimina un fragmento de mandíbula, en relación al tumor, sin alterar la continuidad. Se ha propuesto el despegamiento transoperatorio del periostio con el fin de evaluar la invasión ósea. Si el hueso es liso y brillante podría dejarse intacto.

Si es opaco y con poros finos indica invasión perióstica y se requiere de una mandibulectomía marginal, pero si el periostio se queda adherido al hueso, indica invasión ósea y se requiere una resección segmentaria.<sup>94</sup>

### **Manejo de los Ganglios Regionales**

El manejo del cuello se hace coordinadamente con el manejo del primario, siendo posibles estos escenarios: un tumor pequeño sin adenopatías obvias, un tumor primario localmente avanzado con adenopatías voluminosas y menos frecuentemente, un tumor primario pequeño con adenopatías voluminosas e irresecables o un tumor primario muy avanzado sin adenopatías obvias.

Series de casos sugieren que si el paciente carece de enfermedad ganglionar obvia pero existe un riesgo significativo de enfermedad subclínica es deseable el manejo electivo del cuello lo que mejoraría el control local, pero no mejora la supervivencia. La elección de la modalidad de manejo está acorde a la modalidad elegida para tratar el primario.<sup>95-96</sup>

Específicamente, existe un riesgo significativo de enfermedad subclínica en los tumores de lengua móvil y piso de boca con profundidad de invasión mayor de 3 mm, mala diferenciación, diseminación perineural o embolismo vascular y linfático. En contraste, entre los tumores limitados al paladar duro, el reborde gingival, el triángulo retromolar y la mucosa oral o del carrillo se indica la disección electiva en los tumores T3 y T4a, o en tumores menores, cuando existen indicadores de mal pronóstico, como pobre diferenciación.<sup>97-100</sup> Además, la disección electiva está indicada en virtualmente todos los tumores de la hipofaringe, la laringe supraglótica (T2-T4) y los tumores T3 y T4 glóticos.

Los tumores lateralizados en la cavidad oral rara vez producen metástasis contra laterales, pero en aquellos que alcanzan la línea media o están a menos de 10 mm de la misma, la diseminación ganglionar bilateral es significativa, por lo que debe planearse un manejo bilateral. También debe considerarse el manejo bilateral sí ya existen metástasis ganglionares obvias ipsolaterales. Podría evitarse la disección bilateral del cuello en el paciente que ya tiene una indicación obvia de radioterapia al cuello detectada durante la disección ipsolateral.

Esto se debe a que tanto la radioterapia como la cirugía son muy efectivas en el control de la enfermedad ganglionar subclínica, ya que ambas logran el control en más del 90% de los casos. En forma contraria, se recomienda practicar una disección bilateral en aquellos pacientes con tumor en o cercano a la línea media sin metástasis ganglionares obvias. Si ambos hemicuellos resultan negativos se puede prescindir con seguridad de la radioterapia al cuello, minimizando secuelas.

Si se ha optado por cirugía para el manejo electivo del cuello, se recomienda la disección supraomohioidea uni o bilateral (niveles I, II y III) en los primarios de la cavidad bucal, una disección lateral (niveles II, III y IV) en los primarios faringo-laringeos y una disección anterolateral en los primarios de la bucofaringe; sin embargo, los tumores del tercio anterior de la lengua podrían comportarse en forma distinta e involucrar en forma separada el nivel IV hasta en un 15% de los casos por lo que esto debe ser considerado.<sup>100-101</sup>

Por otra parte, si el paciente cursa con enfermedad N1, la evidencia sugiere que puede ser tratada con radioterapia o cirugía (disección radical o de niveles I a V) de acuerdo al manejo del tumor primario.

Si se ha optado por cirugía, y se documenta sólo un ganglio metastásico sin ruptura capsular, no se requiere radioterapia postoperatoria al cuello.

En contraste, estudios de series de casos sugieren firmemente que se requiere la combinación de cirugía y tratamiento adyuvante en los cuellos con adenopatías N2. El

mismo tipo de evidencia sugiere firmemente que está indicada la disección radical clásica si existen adenopatías mayores de 3 cm con relación al nervio espinal.

Por último, los pacientes con adenopatías N3 o adenopatías fijas o que envuelven la carótida, son consideradas irresecables y son tratados con quimio-radioterapia concomitante de inducción y disección planeada del cuello 6 a 8 semanas después, siempre y cuando el primario sea controlable o haya sido controlado. Este tratamiento produce mejores resultados que la radioterapia sola de acuerdo a estudios controlados.

### **Reconstrucción**

Para optimizar los resultados estéticos y funcionales se debe practicar la reconstrucción inmediata, ya que la reconstrucción diferida se asocia a mayor morbilidad operatoria. Se debe tener claro que los colgajos son adinámicos por lo que no restauran la función, pero pueden optimizar la función remanente. La reconstrucción se realiza de acuerdo a las necesidades con injertos, con colgajos pediculados e incluso colgajos miocutáneos y osteomiocutáneos microanastomosados.<sup>88,102</sup>

El colgajo fasciocutáneo antebraquial microanastomosado es un colgajo muy versátil que produce excelentes resultados en la reconstrucción de la lengua, piso de boca y otros defectos bucales y faríngeos,<sup>103</sup> sin embargo, el colgajo miocutáneo del pectoral mayor continúa siendo una valiosa herramienta. Este colgajo es especialmente útil cuando se requiere cierto volumen tisular y no es apropiado un colgajo microanastomosado.<sup>104</sup>

La reconstrucción mandibular suele mejorar substancialmente el aspecto del paciente y contribuir a optimizar la función remanente. La forma más común de reconstrucción es mediante el uso de colgajos osteomiocutáneos de cresta iliaca, peroné y escápula microvascularizados<sup>105</sup> con o sin implantes osteointegrados.<sup>106</sup> Esta forma de reconstrucción suele producir buenos resultados estéticos, pero puede ser

innecesaria e incluso inadecuada en algunos pacientes. La ausencia de reconstrucción es apropiada en pacientes con riesgo quirúrgico elevado y con defectos laterales a la línea medía o mejor aún, laterales al agujero mentoniano, ya que las secuelas suelen ser bien toleradas, produciendo mínimo impacto en la fonación y deglución, siempre y cuando la resección de la musculatura en el piso de boca sea limitada.

Sin embargo, la reconstrucción inmediata es imperativa cuando el defecto quirúrgico involucra la porción anterior o sinfisiaria de la mandíbula.

Esto se debe a que la musculatura del piso de la boca sin apoyo rígido deteriora el movimiento de la lengua y propicia su desplazamiento hacia atrás, obstruyendo la vía aérea.

Si se ha perdido gran extensión de esta musculatura y ha sido reconstruida con un colgajo, los movimientos de la lengua remanente se verán comprometidos y la obstrucción de la vía aérea es una posibilidad. En esta circunstancia es importante practicar una traqueotomía para asegurar la permeabilidad de la vía aérea.

### **Conservación de órganos**

Con el objeto de mejorar los resultados del tratamiento de los tumores avanzados de la cavidad bucal se han ensayado estrategias basadas en quimioterapia, radioterapia y cirugía. Licita, en un estudio controlado con quimioterapia neoadyuvante no demostró diferencias significativas en términos de supervivencia o supervivencia libre de enfermedad, pero observó que la proporción de pacientes sometidos a resección mandibular fue menor entre los sometidos a quimioterapia neoadyuvante. Los autores sugieren que la quimioterapia podría ser responsable de una mayor probabilidad de cirugía conservadora. Sin embargo, no es un fenómeno conocido que la invasión mandibular responda en forma completa a la quimioterapia. Las diferencias observadas pueden ser explicadas por una mayor proporción de pacientes con invasión mandibular en el grupo quirúrgico, y no a que pacientes en quimioterapia finalmente no fueron sometidos a cirugía por toxicidad, muerte o negativa a la

operación y también a la resección liberal de mandíbulas no invadidas en el grupo quirúrgico. De hecho la diferencia de mandíbulas resecadas no fue estadísticamente significativa ni se mostró la proporción de mandíbulas invadidas en el grupo quirúrgico.<sup>107</sup>

La quimio-radioterapia neoadyuvante tampoco ha demostrado ser una alternativa consistente en el manejo de los carcinomas bucales avanzados, en contraste a lo que sucede en el cáncer laríngeo o de la bucofaringe, esto es especialmente cierto cuando existe invasión mandibular; podemos concluir que no existe evidencia para recomendar su uso generalizado entre los pacientes con tumores resecables, sin embargo, podría ser una opción razonable evitando la glosectomía total o la glosolaringectomía en algunos pacientes con tumores que involucran la base de la lengua. En contraste, la quimio-radioterapia concomitante es una alternativa no quirúrgica para la conservación de las funciones laríngeas. Un ensayo controlado publicado recientemente demostró que la quimio-radioterapia concurrente o concomitante produce mejores resultados en términos de supervivencia libre de laringectomía que la quimioterapia neoadyuvante o la radioterapia secuencial, aunque sin mejor supervivencia.<sup>108</sup>

Cabe aclarar que estudios previos habían demostrado la conservación de la laringe en un 64% de los supervivientes con cáncer avanzado laringo-faríngeo, con supervivencia similar con el esquema de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia secuencial vs cirugía (laringectomía total) y radioterapia, por ello se infiere que la quimio-radioterapia concomitante ahora es el estándar no quirúrgico conservador en el cáncer avanzado de laringe; sin embargo, aún falta comparar a la quimio-radioterapia concomitante vs cirugía conservadora.<sup>18,20</sup>

El esquema usado incluye platino en los días 1, 22 y 43 de la radioterapia, este tratamiento produce toxicidad que incluye mucositis moderada a severa, aunque resulta manejable.<sup>21</sup>

Hay que señalar que la selección de los pacientes es importante. No está probada la utilidad de la quimio-radioterapia concomitante en los tumores voluminosos ni con invasión cartilaginosa significativa.

### **Rehabilitación Protésica**

Las resecciones que incluyen el paladar duro deben ser obturadas inmediatamente después de la cirugía para acelerar la rehabilitación. Por ello es importante consultar al protesista maxilofacial en el periodo preoperatorio. El obturador quirúrgico facilita la hemostasia, separa la cavidad nasal de la bucal evitando el reflujo, facilita la deglución y permite una aceptable articulación de la palabra.

Cuando la cavidad está totalmente epitelizada se puede instalar una prótesis definitiva, que incluye prótesis dentarias, usualmente con resultados estéticos y funcionales excelentes.<sup>109</sup>

### **Resección con Láser**

Series de casos sugieren que el tratamiento micro-quirúrgico y endoscópico con láser de CO<sub>2</sub> es una buena alternativa para la escisión de tumores en la cavidad bucal, faringe y laringe.

La tecnología láser permite trabajar con un haz enfocado en un punto de 0.5mm de diámetro que es dirigido mediante un micromanipulador, lo que permite cortar y coagular bajo visión endoscópica y magnificación con microscopio. El daño tisular es menor, el edema limitado y la epitelización acelerada facilitando la recuperación, con frecuencia sin traqueostomía.

Con experiencia es posible realizar resecciones complejas sin deteriorar el control local. Para el manejo del cuello se recurre a la cirugía estándar en forma diferida.<sup>110</sup> El entrenamiento especializado y la falta de disponibilidad de equipos e instrumental especial dificultan su amplia aplicación.

## **El tratamiento Adyuvante**

Se indica tratamiento adyuvante postcirugía cuando existe un riesgo significativo de recaída. La etapa clínica es un indicador, pero otros factores podrían identificar mejor a los pacientes en riesgo. Los pacientes con dos o más ganglios metastásicos, con extensión extracapsular y márgenes de resección positivos representan un grupo de alto riesgo. Los datos de la RTOG muestran que la recaída local y regional a tres años es de 14% para aquellos con ninguno de estos factores, 27% para aquellos con dos o más ganglios positivos o ruptura capsular y del 49% para aquellos con márgenes positivos, con o sin otros factores de riesgo.<sup>23</sup>

Tradicionalmente se ha administrado radioterapia postoperatoria o adyuvante cuando existe cierto riesgo de recaída, pero recientemente se ha demostrado, a partir de dos importantes estudios controlados que los pacientes con alto riesgo de recaída (márgenes positivos, extensión extracapsular, diseminación perineural, embolismo vascular y linfático o ganglios positivos en niveles IV y V) se benefician de quimio-radioterapia concomitante postoperatoria o adyuvante, que mejora, la supervivencia libre de enfermedad y probablemente la supervivencia global.<sup>22-23</sup> Sin embargo, esta forma de tratamiento se asocia a mayor morbilidad que la radioterapia exclusiva por lo que su administración se hace luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

La radioterapia exclusiva adyuvante puede tener su mejor índice terapéutico en aquellos pacientes con riesgo moderado, como aquellos con márgenes cercanos o dos o más ganglios positivos sin ruptura capsular.

Antes de iniciar el tratamiento con radioterapia es importante la consulta odontológica, que incluye limpieza dental y aplicación de flúor ya que los individuos radiados están en riesgo de perder piezas dentales debido a la xerostomía y al daño de la mucosa. Es importante que las extracciones dentales se efectúen antes de la radiación, ya que una mandíbula radiada con piezas dentales enfermas podría desarrollar osteorradionecrosis.

## **Rehabilitación**

Los pacientes sometidos a resecciones de la cavidad bucal y faringe con frecuencia tienen dificultades para deglutir y articular la palabra, aspiración de saliva y alimentos hacia las fosas nasales, rinolalia, aspiración hacia las vías aéreas y escurrimiento de saliva a través de los labios. Estos problemas requieren un enfoque multidisciplinario para su solución.

La rehabilitación inicia durante el acto quirúrgico, mediante el uso de colgajos que faciliten el movimiento de la lengua o contactar la base de la lengua con el velo del paladar. Los defectos palatinos causantes de aspiración y rinolalia son obturados mediante prótesis elaboradas ex profeso. En el postoperatorio inmediato es necesaria la alimentación a través de sondas y tubos hasta que cede el dolor e inflamación que contribuyen a la disfagia. Aunque la mayoría de pacientes mejora sin apoyo específico, con frecuencia se requiere asistencia especializada.

Los pacientes sometidos a radioterapia y quimioradioterapia desarrollan mucositis transitoria, pero la xerostomía, de grado variable, es permanente. El uso de substitutos de saliva, pilocarpina y la ingesta frecuente de agua alivian la secuela. Son muy importantes los constantes cuidados dentales para evitar caries y pérdidas dentarias.

## **Perspectivas**

Los resultados del tratamiento oncológico suelen expresarse en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, pero estos resultados no reflejan problemas específicos relacionados con el tratamiento o secuelas a largo plazo. Se ha observado que la supervivencia no ha cambiado significativamente en las últimas dos décadas, por ello se ha prestado mayor atención al bienestar físico, social y emocional o a la calidad de vida.<sup>111</sup> En consecuencia se ensayan nuevos esquemas de quimio-radioterapia para el manejo de los tumores avanzados con el fin

de lograr un mejor control local o preservar órganos. Debido a que estos esquemas son activos, pero resultan tóxicos, se estudian nuevos enfoques menos tóxicos.

Se ha propuesto el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.<sup>112</sup> Estos anticuerpos tienen un perfil de toxicidad distinto, que no se suma a los efectos de la quimioterapia o radioterapia, por lo que se espera que los esquemas futuros sean más eficientes y menos tóxicos.<sup>113</sup>

La ingeniería de tejidos representa una prometedora modalidad de reconstrucción de defectos sin la necesidad de recurrir a los colgajos con su morbilidad asociada. La ingeniería de tejidos es particularmente atractiva en la reconstrucción de la mandíbula.<sup>28</sup>

## DISEÑO METODOLÓGICO

### Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se emplearon como límite de búsqueda los estudios publicados entre 1970 y 2014 y respecto al idioma se incluyeron los publicados en inglés, español, portugués y francés.

Búsqueda basada en todo tipo de artículos publicados usando MEDLINE / PubMed, Google académico, entre otros; con las palabras claves: cáncer, cabeza y cuello, cavidad bucal y/u oral. La búsqueda era posteriormente refinada, eliminando los contenidos de otras localizaciones y tipos histológicos diferentes del carcinoma epidermoide. Los sitios de interés científico más revisados fueron Revistas en las áreas de medicina oral y cirugía maxilofacial, cirugía de cabeza y cuello, patología bucal, patología de cabeza y cuello, otorrinolaringología y oncología.

### Selección de estudios y extracción de datos

Los artículos potencialmente relevantes fueron recuperados para su lectura a texto completo y finalmente fueron seleccionados en función de criterios de selección y no selección definidos específicamente para esta revisión, en fin de utilizarlos en la discusión y análisis de los resultados aquí obtenidos.

#### Criterios de selección de estudios incluidos en la revisión

<b>Aspectos considerados</b>	<b>Criterios de inclusión</b>
Tipo de publicaciones y estudios	Se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios de cohortes y de casos y controles.
Tamaño de muestra	Se incluyeron los estudios con al menos 100 casos.
Localización del cáncer	Se incluyeron los estudios que evaluaran cáncer en cavidad bucal
Unidad de estudio	Se incluyeron estudios que analizaban exclusivamente a humanos

## **Método**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de tipo longitudinal para caracterizar una serie de casos con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, inscritos en el INOR; entre enero de 2005 y diciembre de 2009.

## **Población y Muestra**

Se utilizó como universo 526 pacientes inscritos y por primera vez tratados en el servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Y Radiobiología de La Habana (INOR), con el diagnóstico de carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, durante los años 2005-2009 los cuales fueron sometidos a selección muestral determinado por los criterios de discriminación descritos en este estudio, resultando una muestra de 327 pacientes (62,17%).

## **Selección de sujetos**

En la selección de los pacientes se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

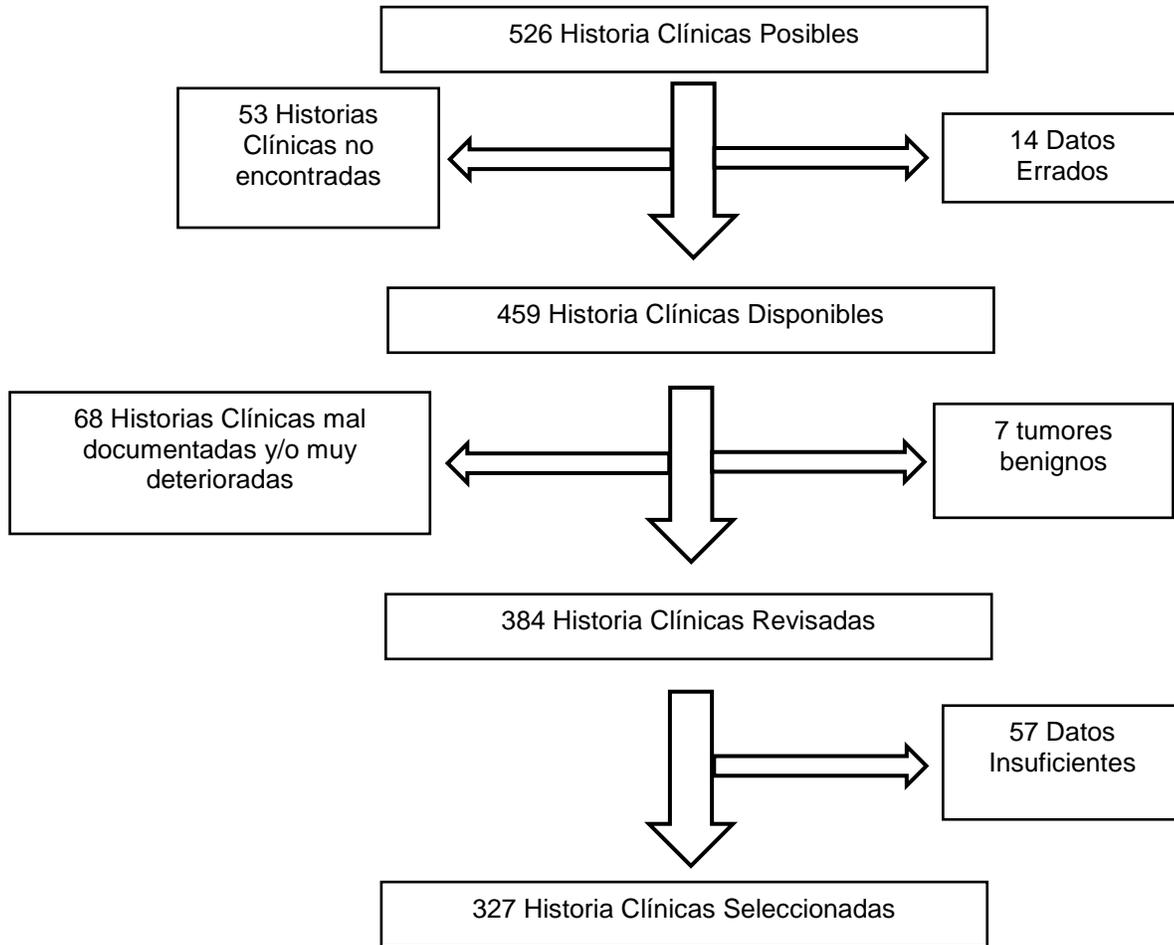
### **Criterios de selección**

1. Pacientes de ambos sexos de cualquier edad, inscritos en el INOR; entre enero de 2005 y diciembre de 2009; con diagnóstico histológico de Carcinoma Epidermoide de la cavidad bucal, sin tratamiento oncoespecífico previo.
2. Presente, en cada uno de los casos, documentos oficiales completos y actualizados que brinden información suficiente y contribuyan al esclarecimiento de dicha información (Historia Clínica Hospitalaria).

### **Criterios de no selección**

1. Pacientes que a pesar de cumplir los requisitos anteriores, no existen registros apropiados ni información mínima de su evolución clínico-radiológica, y/o descripción reconocida de su defunción de esta haber acontecido.
2. Pacientes que a pesar de cumplir con los dos primeros criterios, abandonaron el tratamiento propuesto y/o decidieron no someterse a tratamiento alguno.

### Datos del proceso de depuración de la muestra.



Se procedió, entonces, a resumir los resultados de interés según las variables estudiadas en este trabajo, las cuales se operacionalizaron para darle salida a los objetivos propuestos.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>Variables</b>	<b>Tipo</b>	<b>Descripción</b>	<b>Escala de Clasificación</b>	<b>Indicador</b>
<b>Grupo de edades</b>	Cuantitativa Continua	-En años cumplidos en el momento del diagnóstico definitivo.	-<40 - 41-50 - 51-60 - 61-70 - 71-80 - > 80	Totales y porcentos
<b>Sexo</b>	Cualitativa Nominal	-Según diferencias biológicas	- Femenino - Masculino	Totales y porcentos
<b>Hábitos tóxicos</b>	Cualitativa Nominal	-Lo referido por el paciente y familiares	-Fumar -Ingestión de bebidas alcohólicas	Totales y porcentos
<b>Signos Cardinales</b>	Cualitativa Nominal	-Según lo referido por el paciente, familiares y/o hoja de remisión de casos	-Aparición de lesión* -Aumento de volumen -Nódulo cervical -Dolor -Sangramiento -Disfagia -Otros	Totales y porcentos
<b>Forma macroscópica de la lesión</b>	Cualitativa Nominal	-Según apreciación de quien describe la lesión por primera vez, sin haber sufrido modificaciones.	-Vegetante -Infiltrante** -Úlcera vegetante -Úlcera infiltrante -Plana -Submucosa	Totales y porcentos
<b>Localización anatómica de la lesión</b>	Cualitativa Nominal	-Lesión tumoral que afecta la mucosa de algún sitio de la cavidad bucal	-Lengua -Suelo de boca -Reborde alveolar inferior -Paladar duro*** -Mucosa bucal****	Totales y porcentos
<b>Tiempo medido entre la aparición del signo cardinal y diagnóstico histológico</b>	Cuantitativa Continua	-Será dado en meses según lo referido por el paciente, familiares y/o hoja de remisión de casos	-Dentro del primer mes -Entre el segundo y el tercer mes -Entre el cuarto y sexto mes -Después de los seis meses	Totales y porcentos

<b>Variables</b>	<b>Tipo</b>	<b>Descripción</b>	<b>Escala de Clasificación</b>	<b>Indicador</b>
<b>Tiempo medido entre el diagnóstico definitivo y tratamiento oncoespecífico</b>	Cuantitativa Continua	-Será dado en semanas, dependiente de la fecha reportada de tto quirúrgico o inicio de tratamiento con RTP y/o QTP	-Dentro de las seis primeras semanas -Entre la séptima y duodécima semana -Después de la duodécima semana	Totales y porcentos
<b>Grado de diferenciación</b>	Cualitativa Ordinal	-Según informe de anatomía patológica.	-I.Carcinoma Epidermoide Bien Diferenciado -II.Carcinoma Epidermoide Moderadamente Diferenciado -III.Carcinoma Epidermoide Pobremente Diferenciado -IV.Carcinoma Indiferenciado.	Totales y porcentos
<b>Estadio</b>	Cualitativa Ordinal	Los pacientes fueron estadiados de acuerdo con el sistema TNM de la AJCC 2010. Anexo1	I; II; III; IVa; IVb; IVc (anexo1)	Totales y porcentos

*\*dentro de esta se determinó la forma de presentación.*

*\*\*se describe la forma de presentación necrotizante en 6 de las historia clínicas revisadas y se decidió registrarla junto las infiltrantes, con el fin de evitar sesgos.*

*\*\*\*se coloca junto a esta localización la de Reborde Alveolar Superior por baja frecuencia y similar comportamiento.*

*\*\*\*\*incluye: mucosa del carrillo, surco vestibular, trígono retromolar y mucosa labial.*

## **Variables de utilidad estándar**

- **Parámetros para medir la respuesta al tratamiento** (cualitativa ordinal)

Para medir la respuesta al tratamiento nos orientamos sobre lo descrito en evolución médica periódica de las Historias Clínicas.

- ✓ Respuesta Objetiva: Es la suma de las respuestas completas más las parciales.
  - Respuesta Completa: Desaparición total de evidencia tumoral detectable por la clínica y los exámenes complementarios. Es decir existe un control local, regional y a distancia.
  - Respuesta Parcial: Desaparición parcial del tumor con reducción en un porcentaje variable (en cabeza y cuello debe ser de más de un 30%)
- ✓ Enfermedad Estable: La lesión ni crece ni se reduce durante el tratamiento (reducción menor de un 30% en relación a la medición inicial o aumento menor de un 20% en relación a la medición más baja realizada durante el seguimiento)
- ✓ Progresión: Crecimiento tumoral durante el tratamiento de más de un 20% en relación a la medición más baja realizada durante el seguimiento.

- **Supervivencia** (cualitativa ordinal)

Para el cálculo se cuenta a partir de la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de defunción

- ✓ Supervivencia por etapas: Se refiere a supervivencia según etapa clínica
- ✓ Supervivencia a global: Se refiere a supervivencia de todos los pacientes no importa su etapa clínica.
- ✓ Supervivencia media: Se refiere al tiempo promedio de supervivencia de un grupo de pacientes y se calcula sumando el tiempo que vivió cada paciente dividido entre el número de pacientes.
- ✓ Tasa de Supervivencia: Es el porcentaje de casos que están vivos con un tiempo de seguimiento determinado (generalmente 5 años).

- **Supervivencia libre de eventos** (cualitativa ordinal)

Es el porcentaje de casos libres de tumor con un tiempo de seguimiento determinado (generalmente 5 años). Para el cálculo se tuvo en cuenta desde la fecha en que se logró la respuesta completa, hasta la fecha de la primera recaída de la enfermedad. En nuestro estudio se consideró la evolución periódica reflejada en la historia clínica, de forma general; con la palabra “controlado”.

### **Recolección y manipulación de la información.**

Para comparar los grupos y analizar la relación entre variables se utilizó la prueba de Chi Cuadrado con un nivel de significación de 5% ( $p \leq 0,05$ ). Como resultado se mostró el valor de su estadígrafo ( $X^2$ ) así como de la significación asociada al mismo ( $p$ ).

De acuerdo con el valor de  $p$ , la asociación se clasificó en:

- Muy significativa: Si  $p$  es menor que 0,01.
- Significativa: Si  $p$  es mayor que 0,01 y menor que 0,05.
- No significativa: Si  $p$  es mayor que 0,05.

Se realizó un análisis descriptivo, a través de la distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y se usó la media para variables con distribución normal. Para estimar la supervivencia global se utilizó el método estadístico de Kaplan- Meier con aplicación del test de log-rango para la comparación entre curvas.

Se analizó además la supervivencia según variables de interés considerando como diferencia estadísticamente significativa para valores de  $p \leq 0,05$ . La supervivencia global estuvo determinada por el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de defunción.

Los datos se procesaron en ordenador sobre sistema operativo Windows 7, a través del procesador estadístico SPSS (**S**tatistical **P**ackage for the **S**ocial **S**ciences) aunque

también se ha referido como ("**S**tatistical **P**roduct and **S**ervice **S**olutions") versión 20.0 para Windows. Se le realizó distribución de frecuencia a todas las variables en estudio y se presentaron los resultados en cantidades absolutas y/o relativas. Dentro de la estadística inferencial se realizaron tablas de contingencia y test de hipótesis de proporciones entre las variables, para determinar la existencia o no de diferencias significativas entre los valores comparados, que estuvo dada por una probabilidad ( $p$ )  $<0.05$  con un intervalo de confianza del 95% como se establece internacionalmente. En nuestro trabajo los resultados se ilustraron en tablas, gráficos y figuras de curva exponencial.

## RESULTADOS.

Todos los resultados, aquí reflejados, presentaron como fuente las Historias Clínicas

### ➤ Variables demográfica de la muestra

**Tabla 1.** Distribución de grupo de edades por sexo

Grupos de edades (años)	SEXO				TOTAL	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
Menor de 40	9	2,8	7	2,1	16	4,9
41-50	33	10,1	15	4,6	48	14,7
51-60	56	17,1	18	5,5	74	22,6
61-70	65	19,9	20	6,1	85	26,0
71-80	43	13,1	26	8,0	69	21,1
Mayor de 80	21	6,4	14	4,3	35	10,7
Total	227	69,4	100	30,6	327	100,0

Al caracterizar la muestra estudiada según los grupos de edad y sexo, obtuvimos 327 pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad bucal, estando la mayor cantidad de ellos en los grupos de edades mayores de 60 años, siendo el grupo de 61-70 el más representativo con el 26,0% del total; así como el sexo masculino con el 69,4% (Tabla 1). La edad media fue de 63 años con una derivación estándar de 13 años, estando la mínima y la máxima entre 25 y 92 años respectivamente (Gráfico 1). El grupo de 61-70 años fue el de mayor frecuencia, seguidos por los grupos de 51-60 y 71-80 respectivamente. La relación entre sexos presentó una relación 2,3:1 a predominio masculino en la muestra estudiada (Gráfico 2).

Los resultados de estudios previos realizados en el INOR en series de pacientes con carcinoma de células escamosas en distintas localizaciones tumorales (lengua, carrillo, laringe) mostraron también predominio del sexo masculino, el cual representó entre el 58% y el 87% del total de casos.<sup>114-116</sup>

Estudios realizados en el territorio nacional como los de Mendoza y Suarez; citados por Pérez Pérez,<sup>116</sup> coinciden que el sexo masculino y el grupo de 60 y más años

tienen la más alta prevalencia del cáncer. A nivel internacional, según Vera Vera,<sup>115</sup> se han publicado numerosos trabajos como los de Teixeira en Brasil, Pardo en Argentina, y Radoi que muestran iguales resultados. Otros estudios encontraron la mayor incidencia del cáncer en el sexo femenino<sup>49</sup>. Los datos del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de los Estados Unidos de América (EUA) muestran que la mediana de edad en pacientes con CCECC se encuentra entre 59 y 69 años.<sup>117</sup> Un estudio descriptivo de 2500 casos con diagnóstico de CCECC realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona informó resultados demográficos similares con una mediana de edad de 61 años y un predominio del sexo masculino (92%).<sup>118</sup>

De forma general se corrobora que la aparición del cáncer es un fenómeno que se incrementa de manera lineal después de los 40 años y alcanza sus mayores índices en el grupo de 60 y más años por el efecto acumulativo en el tiempo de la acción de los factores que se involucran en la génesis del cáncer bucal, presentando amplias variaciones geográficas y temporales. De forma general, el efecto del tiempo en función de exposición a los factores de riesgo es un elemento valioso en los estudios epidemiológicos ya que conduce a la aparición de lesiones en el complejo bucal. De acuerdo con los resultados de estudios realizados, la mayor incidencia en el sexo masculino, se atribuye a los roles de género, pues tradicionalmente los varones asumen estilos de vida menos saludables, se dedican a profesiones de riesgo y descuidan con más facilidad su salud bucal.<sup>119, 120</sup>

**Tabla 2.** Relación de color de la piel por hábitos tóxicos

Color de la piel	Hábitos				Total C/P	% C/P
	Alcohol	Ambos	Fuma	Ninguno		
	Nº	Nº	Nº	Nº		
b	11	114	83	17	225	68,81
m	3	31	15	7	56	17,13
n	1	24	16	5	46	14,07
Total Hab.	15	169	114	29	327	100,00
% Hab.	4,59	51,68	34,86	8,87	100,00	
		<b>X<sup>2</sup>=3,685</b>	<b>gl=6</b>	<b>p=0,719</b>		

En la muestra estudiada predominó el color blanco de la piel (68.81%) como se observa en la tabla 2. En otras series de pacientes con CCECC del INOR también predominan los pacientes con piel blanca.<sup>114-116, 122</sup> Vera Vera<sup>115</sup> reportó un elevado porcentaje de pacientes blancos (90.5%) al analizar 95 pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral (carrillo). Con respecto a la influencia de las razas los datos del programa SEER reportan incidencia mayor de CCECC en afroamericanos, la cual asocian con altas tasas de consumo de tabaco y alcohol en este grupo poblacional y no con diferencias raciales intrínsecas.<sup>117</sup> en nuestro estudio no hay significación estadísticas en cuanto a la relación de color de piel por hábitos tóxicos ( $X^2=3,685$   $p=0,719$ ), no así en cuanto a distribución del color de la piel donde blancos presentan una relación 4:1 con los mestizos y una relación 4,9:1 con relación a los negros.

En cuanto a los hábitos tóxicos se constató que la mayor parte de los casos presentaban ambos hábitos (51,68%), sólo fumar (34,86%) o sólo alcohol (4,59%). Varios estudios retrospectivos realizados en el INOR muestran resultados similares con altos porcentajes de tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas en pacientes con CCECC. Vera Vera en su trabajo de tesis reportó un 69% de fumadores y un 20% de consumidores de bebidas alcohólicas.<sup>115</sup> Santana y col. en un estudio de 1080 casos con carcinoma de lengua reportaron cifras similares (78.9% consumía tabaco y

54.0% alcohol).<sup>114</sup> Existen múltiples estudios de casos/controles y estudios de cohorte que muestran incremento del riesgo de CCECC en fumadores o personas que ingieren bebidas alcohólicas. Por otro lado en grupos poblacionales que practican la abstinencia basados en sus creencias religiosas (ejemplos: mormones, adventistas del 7mo día) el riesgo de CCECC es significativamente menor.<sup>91, 92</sup>

➤ **Variables clínicas y de Tratamiento**

**Tabla 3.** Relación de la Forma Clínica con los signos cardinales

Forma Clínica	Signos Cardinales						Total F/C	% F/C
	Aparición de lesión	Aumento de volumen	Dolor	Nódulo cervical	Odinofagia	Sangramiento		
	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº		
Infiltrante	44	1	4	2	1	8	60	18,35
Plana	13	0	2	2	1	3	21	6,42
Submucosa	9	17	0	4	1	0	31	9,48
Úlc. Infilt	99	1	1	2	2	1	106	32,42
Úlc. Veg	58	2	0	2	0	2	64	19,57
Vegetante	39	1	1	3	0	1	45	13,76
Total S/C	262	22	8	15	5	15	327	100,00
% S/C	80,12	6,73	2,45	4,59	1,53	4,59	100,00	
<b><math>X^2=176,794</math>    <math>gl=25</math>    <math>p&lt;0,01</math></b>								

La tabla 3 muestra la forma clínica de la lesión y la relación con los signos cardinales (primer signo o síntoma presentado). Se determinó que la forma úlcero-infiltrante fue la más frecuente representada por el 32,42% de los pacientes, de ellos el 80,12% debutó con aparición de la lesión como signo cardinal y motivo de consulta.

Esta tabla de contingencia representa la dependencia entre "Forma Clínica" y "Signos Cardinales" en los resultados obtenidos ( $X^2 = 176,794$ ;  $p < 0,01$ ), se interpreta que existe dependencia entre ambas variables donde las formas clínicas dependen fundamentalmente con aparición de la lesión.

La mayoría de los autores refieren como principal motivo de consulta la aparición de la lesión,<sup>65, 78, 92, 114-116</sup> hecho que fundamenta el programa de detección temprana de lesiones premalignas PDCB ideada planteada por vez primera por Dr. Santana en su estudio "Carcinoma de lengua: Su detección temprana en función del pronóstico". La Habana: INOR; 1976.<sup>114</sup>

**Tabla 4.** Etapa clínica según localización del tumor primario.

Etapa clínica	Localización					Total Etapa	% Etapa
	Lengua Móvil	Mucosa Bucal	Paladar Duro	RAI	Suelo de Boca		
	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento		
I	20	12	1	2	16	51	15,60
II	14	10	8	3	32	67	20,49
III	42	13	5	2	24	86	26,30
IVa	24	24	10	6	37	101	30,89
IVb	7	1	2	0	2	12	3,67
IVc	2	0	0	0	8	10	3,06
Total Loc.	109	60	26	13	119	327	100,00
% Loc.	33,33	18,35	7,95	3,98	36,39	100,00	
<b><math>X^2=41,160</math>    <math>gl=20</math>    <math>p=0,04</math></b>							

La tabla 4 muestra la distribución por sitio anatómico de la lesión primaria y su relación con la etapa clínica. Se evidencia que los carcinomas de suelo de boca fueron los más frecuentes representando el 36.39% de los pacientes seguido por lengua móvil con el 33,33%. La etapa clínica que aportó mayor número de casos fue la IVa con 101 para el 30,89% del total.

Se observa diferencias significativas entre las variables aquí relacionadas ( $X^2=41,160$   $p=0,04$ ), observándose 42 casos en etapa III cuyo sitio primario era lengua móvil y 32 casos Etapa II cuyo sitio primario era suelo de boca.

Tanto los autores nacionales,<sup>114-116</sup> como la literatura internacional revisada.<sup>20,22, 33, 70-92</sup> entre otras, presentan a la lengua móvil como como la localización de mayor frecuencia de cáncer, en la cavidad bucal, por lo que se hace algo desconforme con los resultados aquí obtenidos, por otro lado Ridge J<sup>121</sup> (1993) reportó en sus estudios de 742 pacientes durante 5 años una ligera prevalencia del suelo de boca sobre el resto de las localizaciones de cavidad bucal, como ocurre en este estudio.

La localización del tumor impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para producir metástasis ganglionares y esta capacidad a su vez se relaciona en forma inversamente proporcional a la distancia del tumor a la

lengua; entre más alejado está el tumor de la lengua la posibilidad de metástasis ganglionares es menor; los tumores del piso de la boca tienen más metástasis que los de la encía y éstos más que los de la mucosa yugal y así sucesivamente.<sup>20</sup>

Los estadios de mayor frecuencia fueron IVa, III y II por ese orden con 101, 86 y 57 casos respectivamente (Gráfico 3)

**Tabla 5.** Etapa clínica según intervalo de tiempo entre la fecha de aparición del signo cardinal y el diagnóstico histológico.

Etapa clínica	TM_SC_Diag				Total	%
	1_mes	2_3me	4_6me	>6mes		
I	47	3	1	0	51	15,60
II	57	6	4	0	67	20,49
III	69	8	9	0	86	26,30
IVa	0	73	23	5	101	30,89
IVb	0	0	9	3	12	3,67
IVc	0	0	3	7	10	3,06
Total	173	90	49	15	327	100,00
%	52,91	27,52	14,98	4,59	100,00	
<b><math>X^2=370,752</math>      <math>gl=15</math>      <math>p&lt;0,01</math></b>						

Como se observa en la tabla 5 más del 50% de los pacientes acudieron a consulta dentro del primer mes; sólo que todos fueron estadiados dentro de las tres primeras etapas clínicas, esta tabla de contingencia entre las variables arrojó diferencias estadísticamente muy significativas ( $X^2=370,752$   $p<0,01$ , dado, fundamentalmente por los 73 pacientes en etapa III de los que se informó diagnóstico definitivo entre los 2 y 3 meses; nótese que los pacientes en estadio IVb y IVc asisten a consulta después del cuarto mes de aparición del primer síntoma.

De forma global la mayoría de los pacientes asisten a consulta dentro de los primeros 4 meses como se observa en el Gráfico 6.

No encontramos referencias bibliográficas con la cual hacer discusión, aunque la totalidad de los autores refieren que con la atención y tratamiento temprano se obtienen los mejores resultados

**Tabla 6.** Dependencia entre las frecuencias del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento y la modalidad terapéutica en el tratamiento inicial.

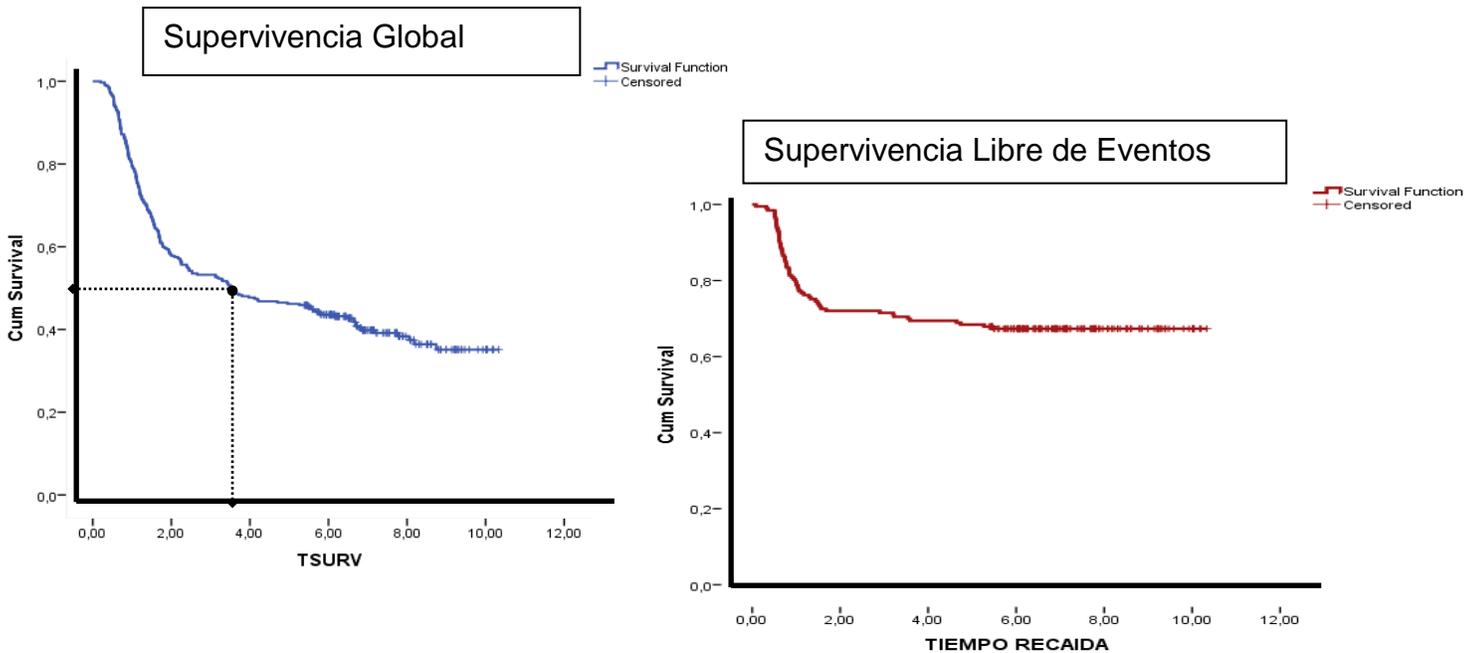
Tiempo diagnóstico-tratamiento	Tratamiento						Total	%
	q	q-r	q-r-qt	qtp	rtp	rtp-qtp		
6prim	12	7	10	1	3	6	39	11,93
7_12s	17	7	12	2	6	19	63	19,27
>12se	20	21	17	7	47	113	225	68,81
<b>Total</b>	49	35	39	10	56	138	327	100,00
<b>%</b>	14,98	10,70	11,93	3,06	17,13	42,20	100,00	
<b><math>X^2=51,158</math>    <math>gl=10</math>    <math>p&lt;0,01</math></b>								

La mayoría de los pacientes (68,81%) recibieron tratamiento oncoespecífico de primera línea 12 semanas después de su diagnóstico y plan terapéutico siendo el tratamiento combinado de Radioterapia y Quimioterapia la modalidad más empleada como tratamiento inicial, 138 pacientes (42,20%) del total, estos resultados de forma general expresan diferencias muy significativas ( $X^2=51,158$   $p<0,01$ ), proporcionado, en parte, por los factores anteriormente comentados.

Pérez Pérez<sup>116</sup> en su estudio con una serie de 136 casos con cáncer del área de cabeza y cuello determinó, que en el año 2005 en el INOR se utilizó en el 46.3% de los casos la radioterapia (RT) como tratamiento único, un 22.8% de los casos solo recibieron cirugía y un 28.7% tratamiento combinado (Cirugía/RT o Radioquimioterapia). Es importante señalar que en estadios tempranos puede lograrse la curación empleando solo cirugía o radioterapia mientras que la mayor parte de los pacientes en etapas avanzadas requieren tratamiento multimodal. La localización del tumor primario es otro aspecto clave al determinar el tratamiento. El empleo de protocolos de preservación de órgano, ya sea RT/QT concurrente o secuencial, obtiene resultados similares al tratamiento quirúrgico radical en términos de supervivencia.<sup>18,19,64,68</sup> En tumores orofaríngeos, por ejemplo; la radioterapia asociada o no a quimioterapia según la etapa clínica constituye la modalidad terapéutica principal, reservándose la cirugía para las recaídas locales o regionales.

➤ **Variables de supervivencia Global por factores pronósticos y de supervivencia libre de eventos**

**Figura 1.** Curvas de Supervivencia Global y Supervivencia libre de eventos de la serie



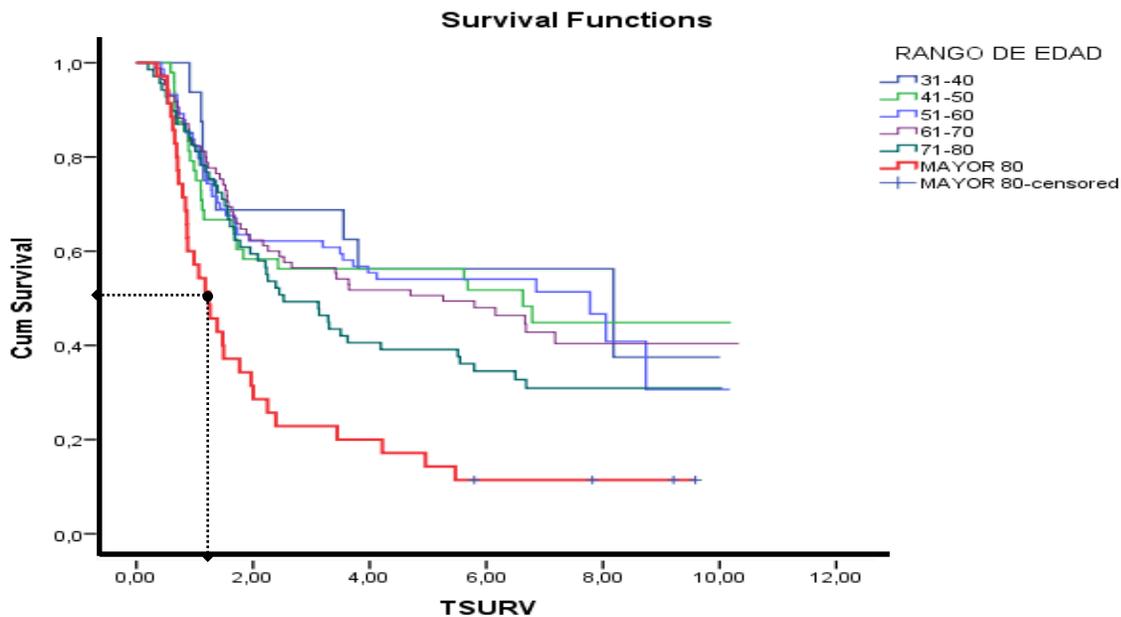
Eventos	n	CI 95%		Mediana SV	1	3	5
198	327	4,761	5,686	3,542	71,25	51,38	45,26
64	327	6,770	7,982	-	-	-	-

La supervivencia global en nuestra serie fue de 71,25%, 51,38% y 45,26% a 1, 3 y 5 años respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 3,542 años (IC 95% 0.65-1.73). (Figura 1) Estos resultados globales reflejan la heterogeneidad de la muestra que incluyó pacientes con recaídas loco-regionales (resecables o irresecables) y recaídas a distancia. Álvarez y col. reportaron sólo un 15% de supervivencia a 5 años al analizar 130 casos con recurrencia tumoral de CCECC. Es necesario señalar la presencia de diferencias importantes con respecto a nuestra serie en cuanto a predominio de casos con determinada localización tumoral (suelo de boca y lengua) o patrón de fallo. Del total de 198 eventos de fallecimiento registrados 21 (10,6%) casos corresponden a causa no oncológica, siendo el de enfermedades

cardiovasculares el de mayor frecuencia aportando todos los casos los mayores de 60 años.

Por su parte Pérez Pérez<sup>116</sup> hace el reporte de una supervivencia global de 53.6%, 34.4% y 34.4% a 1, 3 y 5 años respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 1.19 años, medido en tumores persistente, recurrente o metastásico del área de cabeza y cuello. 190 pacientes (58,1%) llegaron a presentar respuesta objetiva al tratamiento con recaída en 64 de ellos lo que constituyó el 33,68%, de los que presentaron respuesta al tratamiento de primera línea. La bibliografía consultada expresa que la repuesta objetiva y recaída oscilan entre 35%-66% y 14%-47%, respectivamente.<sup>31,45-48,96,114-116</sup> para esta curva no hubo mediana.

**Figura 2.** Curvas de Supervivencia por rango de edad



Al analizar la influencia de otras variables en la supervivencia encontramos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) al comparar el grupo de pacientes con edades tempranas versus el grupo de pacientes por encima de los 70 años (figura 2). La mediana de supervivencia en el primer grupo se presentó entre 5,263 años y 8,180

años mientras que en el segundo grupo fue de 1,244 años (IC 95% 0.04-0.84). (Figura 2) Un análisis de la influencia de diferentes parámetros clínicos y anatomopatológicos en un total de 399 pacientes incluidos en 2 ensayos clínicos aleatorizados mostró el valor pronóstico independiente del estado funcional y su relación con las tasas de respuesta y la supervivencia.<sup>64</sup> otros autores presentan a la edad avanzada junto al PS como factores pronósticos dando supervivencia a los 3 años de menos del 10%.<sup>123,124</sup>

El análisis de la supervivencia según sitio anatómico no mostró diferencias significativas en este estudio ( $p=0,287$ ) al comparar los diferentes grupos de pacientes según localización tumoral en cavidad bucal. Las medianas de supervivencia fueron de entre 5 y 5,5 años.

O'Brien CJ y cols.<sup>99</sup> Identificaron la localización tumoral en cavidad oral y orofaringe como factores pronósticos independientes relacionados con resultados desfavorables en cuanto a supervivencia en pacientes con enfermedad recurrente, no expresándose de la misma forma en nuestro trabajo.

La tasa de ganglios metastásicos ocultos en los pacientes con cáncer de lengua y piso de boca son representativos pues superan el 20%.<sup>91</sup> El pronóstico de los pacientes con cáncer en esta localización es peor que el de los carcinomas originados en la mucosa de la cavidad oral, fenómeno principalmente relacionado con la mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales<sup>124</sup>. Los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.<sup>83</sup>

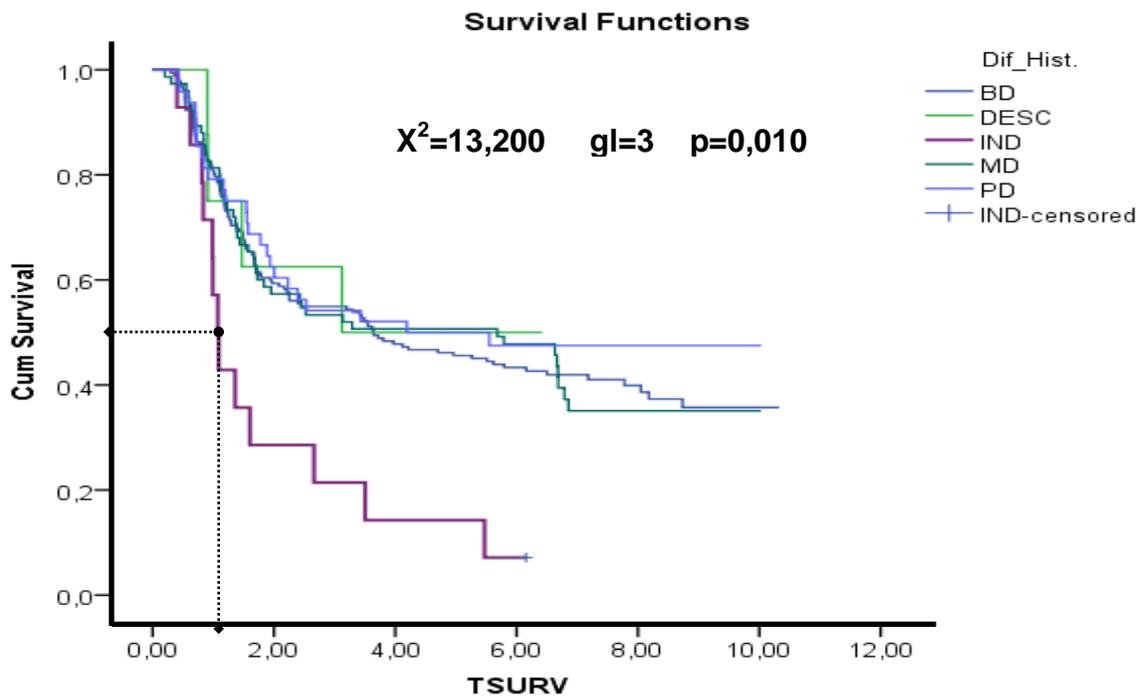
En un análisis de los signos cardinales se detectó a los nódulos cervicales como primer signo condiciona menor mediana que el resto (4,376 años).

La presencia de nódulos linfáticos cervicales metastásicos constituye el factor pronóstico independiente más adverso en el carcinoma de cabeza y cuello: la supervivencia general disminuye en aproximadamente un 50%,<sup>98</sup> es la mayor causa de fallos después de la operación y su manejo inadecuado puede ser fatal, incluso con control del tumor primario.

Las formas clínicas macroscópicas de la lesión primaria no mostraron diferencias significativas siendo las lesiones ulcero-infiltrantes e infiltrantes las de menor índice de mediana con 3,635 y 3,705 respectivamente, quedando la forma plana como la de mejor pronóstico de supervivencia. En cuanto a supervivencia libre de evento la forma plana alcanza la más baja mediana con 4,171 años.

En toda la literatura consultada se expone diferencias significativas de las lesiones con carácter infiltrante respecto a las demás <sup>100,105,123,124</sup> y en el caso de O'Brien CJ<sup>99</sup> le confiere cierto factor protector a la formas planas. Con eso estamos de acuerdo teóricamente; pero en nuestro trabajo se comporta de forma ambigua.

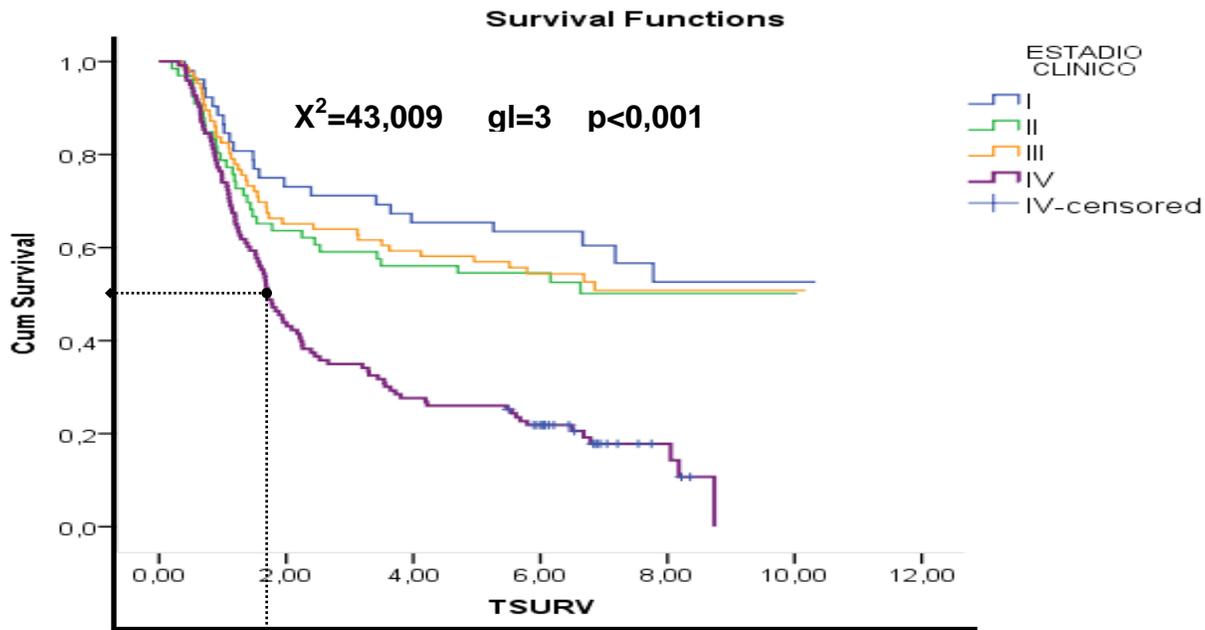
**Figura 3.** Curvas de Supervivencia por grado histológico



El factor histológico es clave a la hora de estimar pronósticos y en este caso la figura 3 muestra como la desdiferenciación produce valores significativos en la curva de supervivencia según grado histológico creando una pendiente decreciente que alcanza una mediana de 1,073 años.

En la literatura consultada lo más representativo fue un estudio retrospectivo que incluyó 220 pacientes, el 76% tenían carcinomas o adenocarcinomas poco diferenciados. Al ser sometidos a regímenes conteniendo cisplatino, se observó una respuesta global del 63% y una RC del 26%, con supervivencia actuarial a los 10 años del 16% para toda la muestra y del 62% para los individuos que presentaron RC. [J Clin Oncol 10:912, 1992].

**Figura 4.** Curva de Supervivencia por etapa clínica

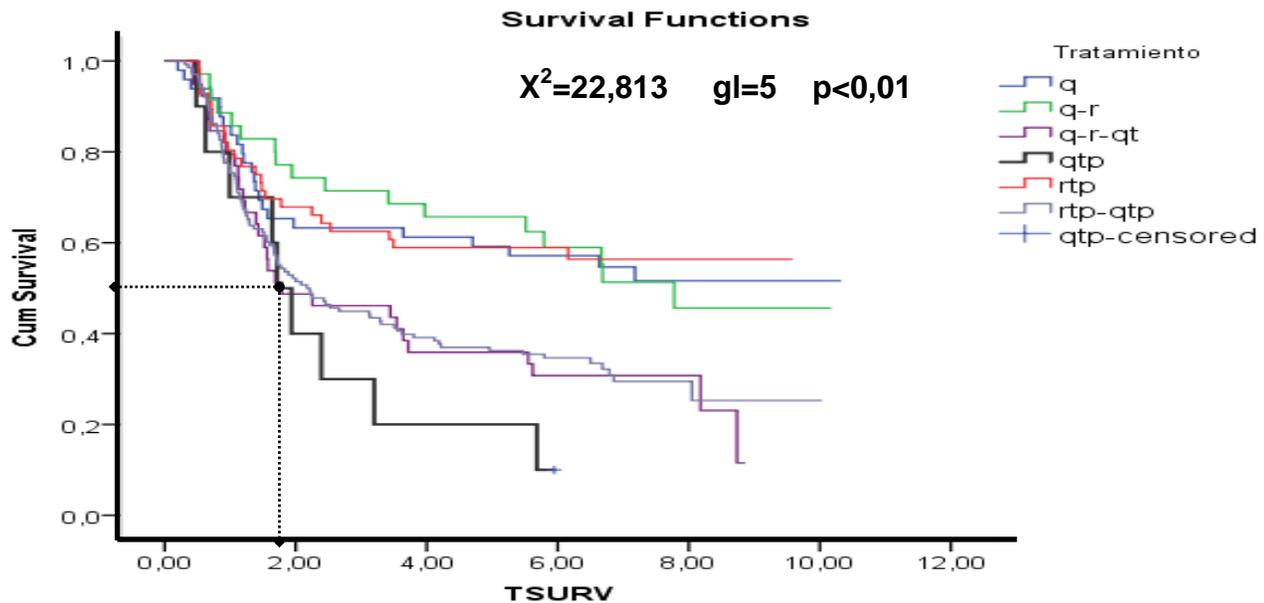


Otro factor esencial al analizar la respuesta al tratamiento primario es la extensión de la enfermedad. En nuestro estudio la supervivencia condicionada a este criterio estuvo marcada significativamente ( $p<0,001$ ) por la etapa IV en general, la cual alcanzó una mediana de 1,714 años (figura 4). En pacientes con enfermedad localizada (etapas I y II) se logró RC en el 77,9% de los casos mientras que en aquellos con enfermedad loco-regional avanzada (IVA-B) solo el 27,6% obtuvo respuesta completa. Un comportamiento especial presentó la etapa III con un 74,4% de respuesta completa y recaída similar a las primeras etapas; así se demuestra las diferencias en cuanto a resultados del tratamiento entre pacientes en etapas tempranas (la mayoría logran RC y permanecen libres de enfermedad) y en etapas tardías, la mayoría eventualmente progresa o recae.

Vandenbrock C.<sup>96</sup> presentó RC en el 80,3% de los casos en etapas iniciales I-II mientras que en aquellos con enfermedad avanzada (III-IV) solo el 50% obtuvo respuesta completa. La revista, *Head and Neck* 33:375, 2011, en un análisis multivariado, para la recurrencia local, planteó el incremento en 14% para cada

aumento de 10 cm<sup>3</sup> en el volumen tumoral, lo que se correlacionó mejor al pronóstico que la tradicional TNM en los 360 individuos estudiados.

**Figura 5.** Curvas de Supervivencia por tratamiento inicial



El análisis de la supervivencia según modalidad terapéutica, figura 5; mostró diferencias significativas ( $p<0.001$ ) al comparar pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y radioterapia adyuvante, quirúrgico solo y radioterapia sola (mediana sobre los 5 años) versus aquellos donde se aplicó radioquimioterapia adyuvante a la cirugía, radioquimioterapia o solo quimioterapia siendo esta ultima la de peor pronóstico con una media de supervivencia de 1,717 años.

Estudios nacionales<sup>114-116,122</sup> reportan medianas de supervivencia en los grupos donde se trató con radioterapia, quimioterapia o ambos; de 5.79 años y 0.76 años respectivamente. La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 87.6%, 65.6% y 65.6% en los pacientes tratados con cirugía mientras que en los pacientes que recibieron radioterapia y/o quimioterapia fue de 26.6%, 4.4% y 4.4%.

Argiris A y col.<sup>64</sup> en una serie de 39 pacientes con diagnóstico de carcinoma de laringe tratados con cirugía de rescate encontraron resultados similares con una tasa de supervivencia a 5 años de 63%. La cirugía de rescate en pacientes con recaídas loco-regionales de un CCECC es factible y razonablemente efectiva. Las tasas de

supervivencia a 5 años reportadas en la literatura son variables, entre un 16% y un 36%.<sup>18,19</sup> En aquellos casos donde sólo es posible realizar tratamiento médico los resultados son pobres, con tasas de supervivencia al año de sólo un 20%.<sup>29</sup>

**Tabla 7.** Cociente entre riesgo relativo y las variables localización, forma clínica, estadio y tratamiento (Regresión de Cox)

Variables	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
<b>Localización</b>				
Lengua móvil	,329	1		
Paladar duro	,224	,682	,369	1,263
Mucosa carrilo	,570	1,155	,703	1,896
Suelo boca	,474	1,152	,782	1,695
RAI	,926	,965	,456	2,043
<b>Forma Clínica</b>				
Vegetante	,878	1		
Plana	,981	1,009	,472	2,159
Ulcerovegetante	,829	1,061	,619	1,821
Infiltrante	,485	1,220	,699	2,129
Ulceroinfiltrante	,445	1,222	,731	2,043
Submucosa	,791	,913	,466	1,789
<b>Estadio</b>				
I	,003	1		
II	,025	1,393	1,120	2,542
III	,049	1,540	1,250	2,393
IV	,036	2,250	1,850	5,740
<b>Tratamiento</b>				
q	,965	1		
q-r	,697	1,181	,511	2,730
q-r-qt	,574	1,387	,443	4,342
qtp	,514	1,544	,419	5,689
rtp	,590	,845	,458	1,560
rtp-qtp	,551	1,392	,470	4,122

Para representar el efecto de cada variable con significación estadística en las gráficas de supervivencia global representamos la tabla 7; donde de forma didáctica

se expresa un medidor de cada variable con valor 1 en la columna Exp(B) indican que dicha variable no implica un cambio en la tasa de riesgo para su grupo, se incrementa el riesgo para los valores > que 1 y disminuye para los < de 1 implica una disminución del riesgo y, por lo tanto, un aumento de la probabilidad de supervivencia y para los valores negativos se corresponde con factores de protección (este último caso no fue evidenciado en nuestro estudio)

De esta forma se representa, como hecho más característico que los pacientes en etapa IV tienen 2,25 veces más posibilidades de morir que los estadiados en etapa I En toda la literatura consultada este es un punto de coincidencia,<sup>65,86,98-100,113-117</sup> aunque algunos autores censuran a los actuales métodos de estadificación ya que no recogen grosor ni volumen<sup>98,100,121-124</sup>

## CONCLUSIONES

Las características demográficas y clínicas de la muestra se encuentran dentro de los estándares de lo reportado en otras series de pacientes con Carcinoma Epidermoide de la cavidad bucal; presentándose el mayor número de casos en los mayores de 60 años y mayor incidencia del sexo masculino.

Generalmente los pacientes acuden a consulta dentro del primer mes de aparición de alguna señal de alarma y los que lo hacen tardíamente se presentan en etapas muy avanzadas de su enfermedad.

La mayoría de los pacientes fuman, beben o presentan ambos hábitos, se presentaron las lesiones de comienzo insidioso como el signo cardinal de mayor frecuencia, siendo dentro de estas las ulceradas y/o infiltrantes las más numerosas; así como las etapas clínicas IVa y III las más representadas. La frecuencia de lesiones en suelo de boca fue más cuantiosa que las de lengua móvil.

La supervivencia global se presentó con una mediana 3,542 años; la respuesta al tratamiento y la sobrevida libre de eventos se comportaron de forma similar a las series publicadas; con reseñas de interés sobre la edad, grado histológico, etapa y modalidad terapéutica que expresaron significado pronóstico en nuestro estudio los cuales influyeron en las supervivencia y no difieren de lo reportado en la literatura.

Fue la radio-quimioterapia concurrente la modalidad terapéutica más utilizada, con la cirugía sola, radioterapia sola y la combinación de ambas las modalidades terapéuticas de mejor respuesta.

El análisis de Regresión de Cox es representativo para la etapa clínica donde resultó que los individuos en etapa IV tienen 2,25 veces más posibilidades de morir que los estadiados en etapa I.

## RECOMENDACIONES

Continuar fomentando e incrementar las campañas de educación para la salud para la detección temprana del cáncer en la cavidad bucal a través del programa de detección precoz del cáncer bucal, siendo vital el uso de los medios masivos de comunicación hacia la desmotivación del hábito de fumar y el abuso de bebidas alcohólicas; así como hacer énfasis en el papel del HPV en la oncogénesis.

Extender la capacitación de personal especializado, en la atención integral al paciente oncológico de cabeza y cuello, con vista a descentralizar este servicio, garantizando disminuir el periodo de latencia de su diagnóstico y tratamiento.

Incrementar el estímulo hacia la investigación científica de nuestros profesionales en el ánimo de hacer las cosas mejor y oportunamente, desarrollando el uso de las armas terapéuticas con las que contamos.

Emplear sistemáticamente el modelo de historia clínica oncológica de persistencia, progresión o recaída. Recomendando la utilización de los criterios RECIST 1.1, para garantizar una evolución más fidedigna de los casos. (anexo5)

Realizar análisis de factibilidad para la investigación de factores pronósticos mayores y su representación en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de eventos, lo cual no nos fue posible en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson BJ. Epidemiology and etiology. In: Shah JP, ed. Cancer of the Head and Neck. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 1-19.
2. Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des vois aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. Cancers des vois aéro-digestives supérieures. Données actualles. Masson. Issy-les-Moulineaux; 2004. pp. 3-19.
3. Mohar A, Frías-Mendivil, Súchel-Bernal L. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública Mex 1997; 39: 253-258.
4. Boffetto P, Hashibe M. Alcohol and cancer. Lancet Oncol. 2006; 7: 149-156.
5. SSA. CONADIC. INPRF. INEGI. Encuesta Nacional de las Adicciones, 2002.
6. Ha PK, Califano JA The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jul 1; 15 (4): 188-196
7. Herrero R. Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31): 47-51
8. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 6-7.
9. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles an practice of oncology. 7.a ed. Filadelfia (PA): Lippincott Company; 2005.
10. Cortes-Funes H, Díaz Rubio E, García-Conde J, et al. Oncología médica. Madrid: Nova Sidonia-Grupo Aula Medica; 1999.
11. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. J Natl Cancer Inst 1981;66:1138-92.
12. González Barón M, Ordoñez A, Feliu J, et al. Oncología clínica. 1. Fundamentos y patología general. 6.a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
13. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:1-30.

14. Shantz SP, Guo-Pei Y. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
15. Crile GW. Excision of cancer of the head and neck with special reference to plan of dissection based on one hundred thirty two operations. *JAMA* 1906; 47: 1780.
16. Fletcher G.H.: Elective irradiation of sub clinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972, 29:1450-1454
17. Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1992; 29: 1446-1449
18. Wolf and the Department of Veterans affairs laryngeal cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New Engl J Med.* 1991; 324: 1685-1690.
19. Wolf and the Department of Veterans affairs laryngeal cancer study group. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1592-1599.
20. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Castelain B et al. Interstitial brachytherapy and early tongue squamous cell carcinoma management. *Head and Neck* 1990;12: 232-236.
21. Forastieri AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *New Engl. J Med.* 2003; 349: 2091-2098.
22. Bernier J, Domeneghe C, Ozhamin M, Matuszeka K., Lefebvre J, Greiner R et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New Engl J Med* 2004; 350:1945-1952
23. Cooper JS, Pajak TF, Forastieri A, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944

24. Kirchner JA. Two hundred laryngeal cancers: patterns of growth and spread as seen in serial section. *Laryngoscope*. 1977; 87: 474-482.
25. Marchetta FC, Sako K, Murphy JB. The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma. *Am J Surg*. 1971; 122: 711-713.
26. McGregor IA, MacDonald DG. Spread of squamous cell carcinoma to the non-irradiated edentulous mandible a preliminary report. *Head Neck Surg*. 1987; 9: 157-161.
27. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstruct Surg*. 1979; 63:73-81.
28. Warnke PH, Springer ING, Witfang Y, Eufinger H, Wehmoller M, Russo PAJ, Bolte H, Behrens e, Terheyden H. Growth and transplantation of custom vascularized bone graft in man. *Lancet* 2004; 364: 766- 770.
29. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2013. La Habana: MINSAP; 2014. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
30. Sobin LH, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. 6.a ed. Nueva York 2002
31. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Lip and oral cavity. En: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6.a ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 23-32.
32. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy with either cisplatin/5-fluorouracil or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy vs. chemoradiotherapy alone for patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:283.
33. Cruz Hernández JJ. Lecciones de oncología clínica. 8.a ed. Madrid: Aran; 2009.
34. GLOBOCAN 2002. Disponible en: [www.depdb.iarc.fr/globocan\\_2002.htm](http://www.depdb.iarc.fr/globocan_2002.htm).
35. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
36. EUROCORE Coleman MP, et al. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2002;14 Suppl 5:128-49.

37. Ries LAG. In: HARRAS A, ed. Cancer: Rates and Risks. Washington, DC: National Institutes of Health; 1996. pp. 9-55.
38. International Agency for Research on Cancer Tobacco Smoking: IARC Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Washington, DC: IARC; 1986.
39. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1973; 25: 711-716.
40. MacFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 181-187.
41. De Stefani E, Correa P, Bock FG. Comparative carcinogenic effect of two types of tobacco. *Cancer* 1968; 21: 376-389.
42. De Stefani E, Boffeta P, Oreggia F et al. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34: 340-346.
43. Wray A, McGuirt WF. Smokless tobacco usage associated with oral carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 929-933.
44. Gritli S, Haffouz N, Attia S. Les facteurs de risqué du cancer de la langue mobile chez la femme Tunisienne: etude preliminaire. Abstract 31. *Congres de la Societé Francaise de carcinologie cervico-faciale*. Paris; 2004.
45. MacFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 181-187.
46. Maier H, Sennewald E, Sëller GF et al. Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 168-173.
47. Brugere J, Guenel P, Leclerc A. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986; 57: 39-45.
48. Kabat GC, Hebert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989; 49: 2803-2806.

49. Howley PM, Ganem D, Lieff E. Etiology of cancers: viruses. DNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 158-171.
50. Steinberg BM. Viral etiology of head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. pp. 35-47.
51. Brandwein M, Zeitlin J, Nuovo GJ et al. HPV detection using «hot start» polymerase chain reaction in patients with oral cancer: a clinicopathological study of 64 patients. *Mod Pathol* 1994; 7: 720-724.
52. Matthew A, Cheng JM, Sam CK. A high incidence of serum IgG antibodies to the Epstein-Barr virus replication activator protein in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 38: 68-70.
53. Zong YS, Sham JS, Ng MH et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 3-7.
54. Poeschla EM, Buchschacher GL, Wong-Staal F. Etiology of cancer: viruses; RNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 149-155.
55. Singh B, Balwally AN, Shaha AR et al. Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1996; 122: 639-643.
56. Sidransky D. Cancer of the head and neck. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 789-795.
57. Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W et al. «Field cancerization» in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer (Phila)* 1953; 6: 963.
58. Nees M, Homan N, Disher H. Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 1993; 53: 4189-4196.

59. Sturgis EM, Wei Q, Spitz M. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 726-729.
60. Notani PN, Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987; 10: 103-113.
61. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 1071-1078.
62. Ng SH, Yen TC, Chang JT, et al. Prospective study of (18F) fluoro- deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:4367-8.
63. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Lip and oral cavity. En: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6.a ed. Nueva York: Springer; 2002. p. 23-32.
64. Argiris A, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2004;101:2222-9.
65. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma: a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martínez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;4:513-20
66. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med* 2005;46:253-60.
67. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1873-8
68. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:131-8

69. Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer: the current position. *Oral Oncol* 2005; 1: 27(abstr K-1).
70. Maluf FC, Sherman E, Pfister DG. Chemotherapy and chemo-prevention in head and neck cancer. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 444-466.
71. Petersen PE. Strengthening prevention of oral cancer 3/4 the WHO approach. *Oral Oncol* 2005; 1: 27(abstr K-3).
72. Hong WK, Endicott J, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1993; 328: 15-20.
73. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS et al. Low dose isotretinoin vs beta-carotene to prevent oral carcinogenesis: long term follow-up. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 257-258.
74. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 977-986.
75. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002;112:616-25.
76. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-50.
77. NCCN Practice Guidelines in Oncology. v.2.2014. Head and Neck Cancers. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
78. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8
79. Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: an RTOG Study. *Cancer* 1987; 59:259-65

80. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al., on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three metaanalyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-55.
81. Bouhris J, Armand C, Pignon JP, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Update of MACH-NC (Meta-analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:14
82. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1714-7
83. Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) vs. neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Final analysis of EORTC 24971. *J Clin Oncol* 2006; 24:284.
84. Posner M, Hershock D, Le Lann L. Special session. 42nd Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology; junio 2006; Atlanta (GA).
85. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-44.
86. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 447-452.
87. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino A et al.: Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue Cancer. *Head and Neck* 1999; 21: 408-413
88. Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, Saikawa M, Hayashi, Haneda T. Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction, 2000, 106: 1028-1035

89. Wendt TG, Grabenhauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Ronloff R, et al. Simultaneous radio chemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324.
90. Aguilar JL, Granados-García M, Villavicencio V, Poitevin-Chacón A, Green D, Dueñas-González, et al: Phase II trial of gemcitabine concurrent with Radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2004; 15: 301-306
91. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, Mittal BB, Pelzer H, Kies MS, et al. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with loco regionally advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2004; 26: 447-455
92. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Wanamaker JR, Eliachar I. Strome Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy M. with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck*. 1997; 19: 559-566.
93. Lydiatt DD. Mandibular resection. *Head and neck* 1995; 3: 247-251.
94. Brown JS, Kalavrezos N, D´Souza J, Lowe D, Magennis P, Woolgar. Factors that influence the method of Mandibular resection in the management of squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillof Surg* 2002; 40: 275-84
95. Fakh AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989, 158:309-313
96. Vandebroek C, Sancho- Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1980; 46: 386-390
97. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Floyd T, Johnson J, Wagner R. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1195-1202.
98. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, and Nakamura S.: Depth of invasion as predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997, 19: 205-210.

99. O'Brien CJ, Laur CS, Fredricks S, Clifford AR, Mc Neil, Bagia JS, Koulmandas C. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer- But what thickness. *Head and neck* 2003; 25: 937-945.
100. Kligerman J, Lima R, Soares J et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Am J. Surg* 1994; 168: 391-393.
101. Jeroen D, Kerrebijn, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH et al: Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck* 1999; 21: 39-42.
102. Rivas B, Carrillo JF, Granados GM. Oromandíbular reconstruction for oncological purposes. *Ann Plast Surg* 2000, 44: 29-35.
103. Santamaría-Linares E, Granados-García M, Barrera-Franco JL. Radial Forearm Free Tissue Transfer for head and neck reconstruction: versatility and reliability of a single donor site. *Microsurgery*, 2000; 20: 195-201.
104. Zbar RI, Funk G, McCulloch TM, Graham SM, Hoffman HT. Pectoralis Major myofascial flap: a valuable tool in contemporary head and neck reconstruction. *Head and Neck*, 1997; 19: 412-418.
105. Disa JJ, Cordeiro P.: Mandible reconstruction with microvascular surgery. *Sem Surg Oncol.* 2000; 19: 226-234.
106. Zlotow IM, Huryn JM, Piro JD et al. Osseo integrated implants and functional prosthetic rehabilitation in the microvascular fibula free flap reconstructed mandibles 1992; 165: 677- 686.
107. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, et al. Primary Chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 327-333
108. Forastieri AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *New Engl. J Med.* 2003; 349: 2091-2098
109. Ugalde-Ojeda ML, Granados GM. Obturadores para defectos palatinos: Un nuevo Método de elaboración. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología.* 1998; 44: 15-18

110. Steiner W, Ambrosch P. Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract. With special emphasis on cancer. Surgery. First ed. 2000 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany.
111. Schliephake H, Jamil MU. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2002, 31: 427-433.
112. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006; 354: 567-578.
113. Huang SM, Harari P. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2166-2174.
114. Santana J. Carcinoma de lengua: Su detección temprana en función del pronóstico [Tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 1976.
115. Vera Vera E. Carcinoma de la mucosa del carrillo [Tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 1981.
116. Pérez Pérez A. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello persistente, recurrente o metastásico en pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiología. 2005. [Tesis]. La Habana: INOR; 2011.
117. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998. National Cancer Institute, Bethesda (MD). [cited 2010 Jun 03] disponible en: [http:// seer. cancer.gov /publications/](http://seer.cancer.gov/publications/) ]
118. Quer M, León X, Orús C, et al. Analysis of 2500 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001; 2(3):201-205.
119. Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal Growth Factor Receptor-targeted Therapy with C225 and Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:1204–1213.
120. Álvarez CA, Llorente JL, Franco V, et al. Recidivas en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(4):156-63

121. Ridge J. Squamous cell cancer of the head and neck:surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol.* 1993; 20:419–429.
122. Vázquez JM. Resultados del tratamiento con radiaciones ionizantes en pacientes portadores de cáncer laríngeo en el INOR, en el período comprendido entre 1989 y 1993 [Tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 1997.
123. Chung CH, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:331-338. 27.
124. Kumar B, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3128-3137.

## ANEXOS

### Anexo 1. ESTADIO

- **Clasificación TNM** (cualitativa ordinal): Los pacientes fueron estadiados de acuerdo con el sistema TNM de la AJCC 2010. Muchos de los cuales hubo necesidad de modificar y/o corregir su estadiamiento original, con el fin de homogenizar la muestra.
  - ✓ T1:  $\leq 2$  cm; T2:  $> 2$  cm y  $\leq 4$  cm; T3:  $> 4$  cm; T4a: invasión de estructuras adyacentes, incluyendo la invasión de la cortical ósea (mandíbula o maxila), musculatura profunda (extrínseca) de la lengua, seno maxilar y piel de la cara; T4b: invasión del espacio masticatorio, láminas pterigoideas, base del cráneo y/o comprometimiento de la carótida interna. Nota: la erosión superficial aislada del diente/hueso, por un tumor primario de encía, no caracteriza enfermedad T4.
  - ✓ N1: ganglio linfático ipsilateral  $\leq 3$  cm; N2: ganglio linfático ipsilateral  $>3$  cm y  $\leq 6$  cm (N2a) o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales  $\leq 6$  cm (N2b), o bilaterales o contralaterales  $\leq 6$  cm (N2c); N3: ganglio(s) linfático(s)  $> 6$  cm. Nota: la presencia de adenopatías positivas fuera del área cérvico-facial se considera M1.
  - ✓ M1: metástasis a distancia.

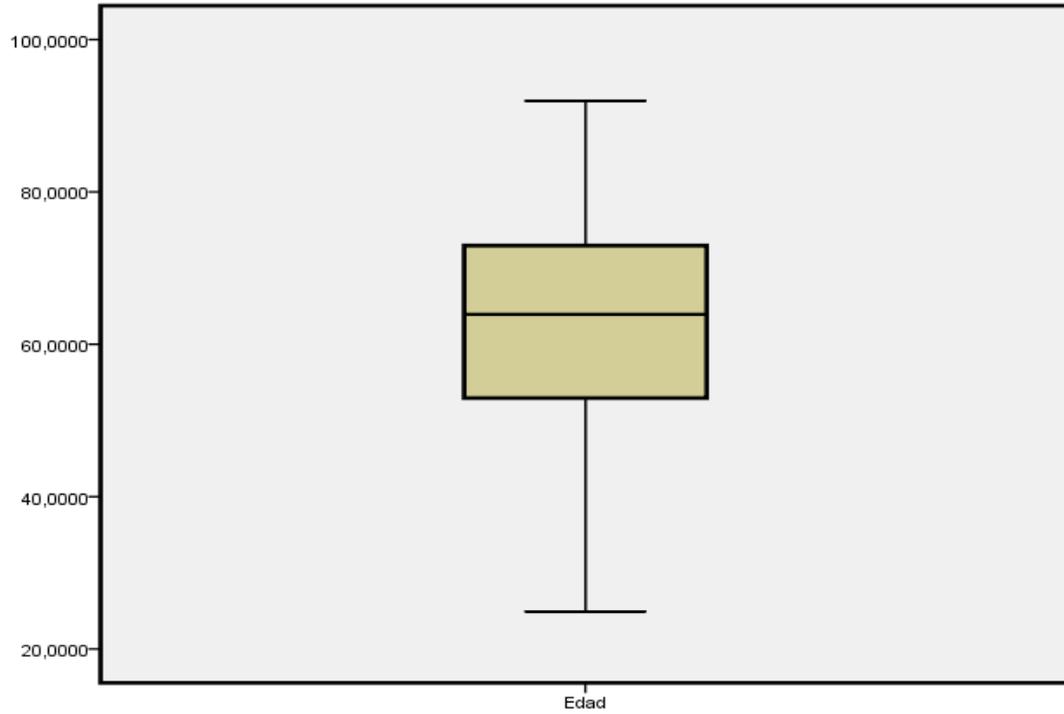
En los casos de T0; N0; M0: se considera que no hay evidencia de Tumor, Adenopatías ni metástasis a distancia; respectivamente. Por otro lado la evaluación de TX; NX: significaría que el tumor o los ganglios, según corresponda; no pueden ser evaluados.

- **Estadio**

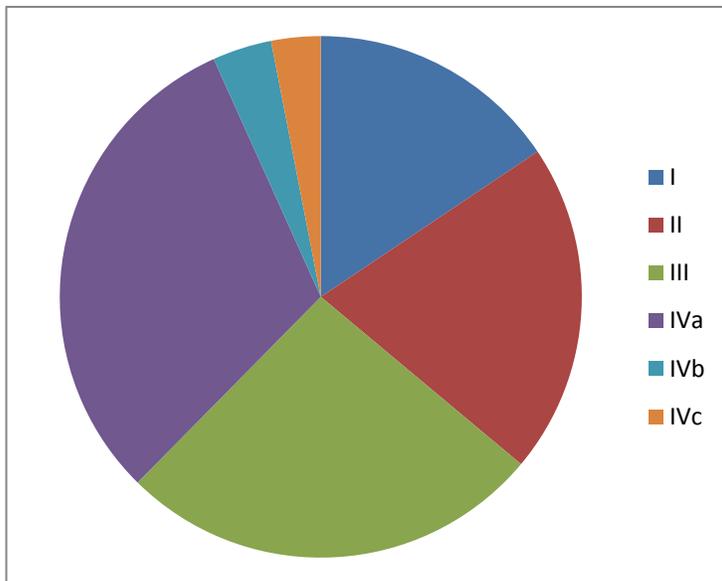
Para su estadiaje se tomaron en cuenta todas las posibles combinaciones TNM, teniendo en cuenta que condición la colocaba en cada estadio.

<b>Estadio</b>	<b>Tumor primario</b>	<b>Adenopatía cervicales</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2(a,b,c)	N0	M0
III	T3	N1	M0
IVA	T4a	N2	M0
IVB	T4b	N3	M0
IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

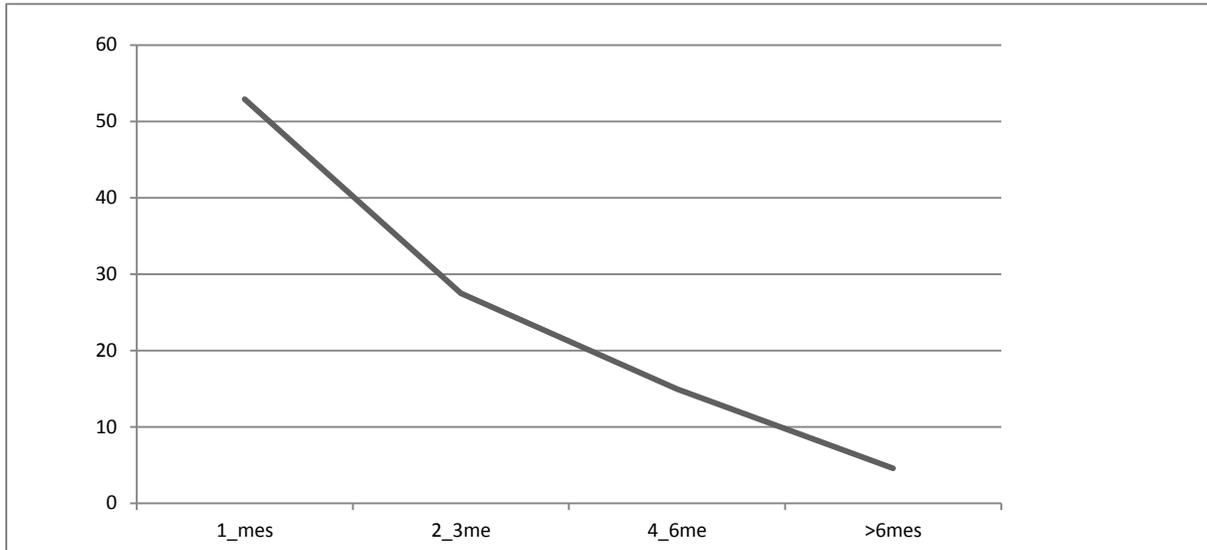
**Anexo 2. Gráfico 1. Desviación estándar de grupo de edades**



**Anexo 3. Gráfico 2. Distribución de pacientes por etapas**



**Anexo 4.** Gráfico 3. Curva de tiempo mediado entre la aparición del primer signo o síntoma y el diagnóstico



**Anexo 5. Criterios de respuesta OMS, RECIST 1.1, EORTC-PET, PERCIST 1.0, Choi**

<b>Tipos</b>	<b>OMS</b>	<b>RECIST 1.1</b>	<b>EORTC-PET</b>	<b>PERCIST 1.0</b>	<b>Choi</b>
<b>RC</b>	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos	Ausencia de captación 18F-FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición completa de captación de 18F-FDG en lesiones diana medibles con actividad menor a la hepática e indistinguible del fondo vascular	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones
<b>RP</b>	>50% disminución de la suma de las áreas	≥ 30% de la suma de los diámetros máximos	Disminución del 15-25% de SUV después de un ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución al menos del 30% del SUV máximo de las lesiones diana medibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Disminución del tamaño ≥10% o disminución de la densidad ≥15% de Unidades Hounsfield. Sin nuevas lesiones.</li> <li>✓ Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable</li> </ul>
<b>EE</b>	No respuesta parcial ni progresión	No respuesta parcial ni progresión	Incremento de <25% o disminución de <15% del SUV, sin incremento de la extensión de la captación.	Ni respuesta metabólica completa ni respuesta metabólica parcial ni progresión metabólica	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ No cumple criterios de RC, RP o PE.</li> <li>✓ No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral</li> </ul>
<b>PE</b>	≥ 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una nueva	≥20% incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros	Aumento del SUV > 25%. Aumento > 20% de la extensión de la captación. Nuevas captaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aumento del SUV &gt; 30% en lesiones diana.</li> <li>✓ Aumento de la extensión de la captación del tumor.</li> <li>✓ Nuevas captaciones patológicas no explicables por efecto del tratamiento o infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aumento de tamaño ≥10% y sin criterios de RP en la densidad del tumor.</li> <li>✓ Nuevas lesiones.</li> <li>✓ Nódulos nuevos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa.</li> </ul>

