

# El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención

José Francisco Gallegos-Hernández

## Resumen

La frecuencia del carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello ha aumentado mundialmente en la última década, sobre todo en países con economías emergentes; el cáncer de cavidad oral ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias. Aquí se lleva a cabo una revisión de la literatura en relación a la epidemiología y factores de riesgo en cáncer de cabeza y cuello, y se hace énfasis en la prevención del carcinoma originado en mucosas de vías aerodigestivas superiores. Se concluye que el pronóstico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello depende de la etapa clínica, 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.

**Palabras clave:** cabeza y cuello, cáncer de lengua, tabaquismo, alcoholismo.

## Summary

The frequency of squamous cell carcinoma originating in head and neck mucosae has increased worldwide in the last decade, particularly in countries with emerging economies; oral cavity cancer is ranked in 6<sup>th</sup> place for all neoplasias. We conducted a literature review related to epidemiology and risk factors in head and neck cancer in order to analyze the most significant etiological factors and to emphasize prevention of carcinoma originating in head and neck mucosae. The prognosis in head and neck cancer patients depends on the clinical stage at time of diagnosis; therefore, identification of high-risk populations, precancerous lesions and early diagnosis decrease mortality. Nevertheless, the major effort must be on primary prevention.

**Key words:** head and neck, tongue cancer, tobacco, alcohol.

## Definición y epidemiología

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 glándula tiroides, piel, huesos del esqueleto facial, cartílagos y partes blandas.

La parte digestiva de las VADS está formada por la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico superior, esófago cervical, conductos excretores de glándulas saliva-

les y oído medio (considerado un divertículo faríngeo), y la parte respiratoria está formada por las fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe y tráquea.

## Variaciones geográficas

Alrededor del mundo, los cánceres de cabeza y cuello presentan 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 (Sao Paulo), Italia (Varese) y España (región Vasca).<sup>2</sup>

Los cánceres de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia en Calvados y Bajo Rin (Francia) y después en Bombay (India). Francia ocupa también uno de los primeros lugares en frecuencia de cáncer de cavidad oral y asociación laringe-hipofaringe, con tasa estimada de ocho por 100 mil habitantes, principalmente en la región Nord-pas-de-Calais y Calvados, seguida por Eslovaquia, España y Portugal.<sup>2</sup> En algunas de estas regiones el consumo de alcohol y tabaco alcanza cifras récord a nivel mundial.

La distribución geográfica del cáncer de la nasofaringe es particular; se consideran poblaciones de alto riesgo a las del sureste de China (región de Cantón) y norte de Vietnam, donde la incidencia es de 80 por 100 mil habitantes, comparada con dos por 100 mil en el norte de China. La región del Magreb

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### Solicitud de sobretiros:

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello,  
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores,  
Deleg. Cuauhtémoc,  
06725 México, D. F.  
Tel. y fax: 5246 9723 al 59.  
E-mail: gal61@prodigy.net.mx; gal@govame.com

Recibido para publicación: 05-09-2005

Aceptado para publicación: 06-04-2005

(Túnez, Argelia y Marruecos) tiene incidencia mayor a la población en general aunque menor a la cantonesa (12 por 100 mil habitantes).

En México, la frecuencia de cánceres de VADS es baja y no aparece en las primeras 10 causas de muertes por tumores, aunque probablemente exista una subcaptación en los registros.<sup>3</sup>

#### Raza

La raza 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 etario, 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>2,4,5</sup>

Los factores que incrementan el riesgo para padecer carcinoma epidermoide en la mucosa del área de cabeza y cuello y que a continuación analizaremos son tabaquismo, alcoholismo, asociación de ambos, consumo de *Cannabis*, infección por virus (papiloma de Ebstein-Bar, herpes e inmunodeficiencia humana) y reflujo gastroesofágico.

## Etiología

#### Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer de VADS: 90 % de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60 % en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.<sup>6</sup> El riesgo de cáncer de laringe es 15 veces mayor en fumadores que en no fumadores hombres, y 12 veces en mujeres.

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 con la cantidad de tabaco consumido:<sup>7</sup> riesgo relativo 1.52 en fumadores de una cajetilla/día y 2.43 con 2/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 30 % si continuaron fumando.<sup>2,8</sup>

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 y laringe es menor a la de los fumadores de cigarrillos;<sup>7</sup> cuando se combina pipa-cigarrillos o habano-cigarrillos, el riesgo de cáncer de VADS es mayor en fumadores de pipa.

El tipo de tabaco influye también: el oscuro es más alcalino y más irritante que el claro, como consecuencia su inhalación (golpe) es en menor cantidad; se le relaciona más con el cáncer laringeo que con el broncogénico. Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo 59 veces mayor de padecer cáncer de VADS que los no fumadores; los consumidores 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>9,10</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>11</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 broncogénico 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*), se asocia a cuatro a seis veces más 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>2,12</sup>

El consumo de betel, nuez de areque y otras raíces utilizadas en el “aseo” dental, como la de souke en la India y Túnez, se asocia a incremento en el riesgo de cáncer de encía y piso de la boca.<sup>2,13</sup>

#### Alcohol

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer cáncer de VADS; es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de VADS en bebe-

dores 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>2,9</sup>

El consumo de alcohol se relaciona estrechamente con los carcinomas epidermoides originados en la cavidad oral, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe.

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,<sup>14</sup> enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN e incrementa el daño cromosómico, e incrementa los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de VADS).

Probablemente el efecto más importante es la irritación local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los subsitios de VADS donde hay contacto durante la ingestión y deglución (piso de boca, bordes linguales, región glosoamigdalina, valéculas, hipofaringe región supraglótica y esófago), sin embargo, la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica no es mayor en bebedores que en abstemios.<sup>1</sup>

La dosis tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer de VADS; 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>14</sup>

**Tipo de alcohol.** Los carcinógenos y su concentración varían de acuerdo con el tipo de bebida 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>15</sup>

#### Asociación alcohol-tabaco

La intoxicación alcohol-tabaco es sinérgica en la génesis del carcinoma epidermoide de VADS;<sup>1</sup> incrementa 50 % el riesgo en comparación con la población sin intoxicación alcohol-tabaco. El riesgo de un no bebedor que fuma 40 cigarrillos al día se multiplica por 2.5, al igual que en un bebedor excesivo que no fuma; sin embargo, en un fumador y bebedor el riesgo relativo se incrementa a 16.<sup>2</sup>

#### Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de VADS

**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>16</sup>

**Riesgo ocupacional.** Profesionistas expuestos a polvo de la madera, cemento, pinturas, barnices, ácido sulfúrico e hidroclórico (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>

## Virus

#### 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>17</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>17</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>18</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>18</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.<sup>19</sup>

#### Virus de Epstein-Barr (VEB)

Se asocia estrechamente al carcinoma de la nasofaringe, principalmente de los tipos II y III de la Organización Mundial de la Salud, muy raramente al tipo I o carcinoma bien diferenciado, en el que el tabaco desempeña un papel de mayor importancia.<sup>20</sup>

Los estudios serológicos han mostrado que el diagnóstico de un carcinoma indiferenciado de la nasofaringe se asocia a títulos elevados de anticuerpos contra proteínas tempranas del virus (EA); el perfil serológico típico anti-VEB consiste en elevación de inmunoglobulinas IgG e IgA contra el VCA (antígeno viral de cápside) y EA, así como elevación de IgG antinuclear EBNA; recientemente se ha demostrado que la prueba de ELISA para detectar IgG anti-Zebra (activador de la replicación del virus Zeb) e IgA anti-VCA podría ser útil para diagnosticar casos tempranos de carcinoma de la nasofaringe en zonas endémicas.<sup>20,21</sup>

La positividad al virus de Epstein-Barr varía geográficamente: en la población esquimal de Groenlandia es de 81 % (la población con la mayor frecuencia de cáncer de nasofaringe); a pesar de que prácticamente 90 % de la población muestra positividad serológica a la infección por el virus de Epstein-Barr, su aislamiento en las mucosas de VADS es menor a 1 % y se presenta en todos los pacientes con carcinoma indiferenciado de la nasofaringe.<sup>1,2</sup>

#### 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>22</sup> A pesar de ello, la asociación entre la infección por VIH y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en especial de la cavidad oral, se ha incrementado.

Ha sido informado 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>23</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 y asociarse a múltiples lesiones precancerosas. Generalmente esta población también tiene historia de intoxicación alcohol-tabaco e infecciones por otros virus, en especial el papiloma humano y virus herpes humano-8; la inmunosupresión causada por la infección por VIH podría desempeñar un papel de cofactor en la génesis de los carcinomas epidermoides de VADS.

#### 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 tumorogénesis, su transmisión es por vía sexual y se ha identificado en 30 a 60 % de la población homosexual seropositiva a VIH.<sup>17</sup>

### Campo de cancerización

Los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello presentan con frecuencia otras neoplasias en la mucosa de VADS, 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>1,24</sup>

Los pacientes con cáncer en mucosa de VADS 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 de VADS 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>25</sup>

El consumo crónico y abundante de carcinógenos lesionan 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>26</sup>

### Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de VADS

#### 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 suprahioidea 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.<sup>27</sup>

#### Nutrición

Diversas dietas y alimentos han sido asociados a la aparición de cáncer del tracto respiratorio alto; la información más con-

sistente es que la ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo asociado a la cantidad de vitaminas C, E, flavonoides y betacarotenos. 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>28</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.

El carcinoma nasofaríngeo ha sido relacionado con el consumo de pescado salado debido al alto contenido de nitrosaminas en dicho producto.<sup>27</sup>

#### 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>29</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>27</sup>

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

La exposición al humo del tabaco en el medio laboral o domiciliario es controversial como factor de riesgo para cáncer de cabeza y cuello, sin embargo, 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 (OR5.34).<sup>27</sup>

## Prevención del cáncer de VADS

Los carcinomas epidermoides originados en cavidad oral y orofaringe ocupan actualmente el sexto lugar de todas las neoplasias en el mundo.<sup>30</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 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; 15 años después de haber cesado el hábito, el riesgo de padecer displasia de las mucosas es similar a cuando nunca se ha fumado; 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>9</sup> De tal manera, estimular a los pacientes 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 de VADS; la quimioprevencción 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 de 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 que el carcinógeno actúa en toda la mucosa pero sólo en un sitio se hace evidente clínicamente como una neoplasia; la meta de la quimioprevencción es interrumpir la progresión de la carcinogénesis y, de ser posible, revertir los cambios hacia una mucosa sana.<sup>31,32</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 fenitidina).<sup>31</sup> Todos modulan y regulan el desarrollo celular, la diferenciación celular y la apoptosis tanto de las células normales, displásicas y neoplásicas. Hong demostró la capacidad del ácido 13-cis-retinoico para revertir áreas de leucoplasia (área preneoplásica);<sup>33</sup> otros autores han evidenciado la misma capacidad incluso en áreas de displasia celular, sin embargo, en la mitad de los pacientes la lesión es nuevamente aparente 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>34</sup>

El estudio más importante que ha evaluado los retinoides en la prevención del cáncer es el EUROS CAN. Incluyó 2592 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>35</sup> 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.

Con esta información, a la conclusión a la que podemos llegar es que la única forma de disminuir el riesgo de padecer cáncer de VADS es suspender el hábito de intoxicación alcohol-tabaco.

## Referencias

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 voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. Cancers des voies 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. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:6-7.
5. 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 Neck Surg 2002;128:268-274.
6. Ries LAG. In: Harras A, ed. Cancer: Rates and Risks. Washington, DC: National Institutes of Health;1996. pp. 9-55.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. De Stefani E, Correa P, Bock FG. Comparative carcinogenic effect of two types of tobacco. Cancer 1968;21:376-389.
11. 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.
12. Wray A, McGuirt WF. Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:929-933.
13. Gritti S, Haffouz N, Attia S, et al. Les facteurs de risqué du cancer de la langue mobile chez la femme Tunisienne: étude préliminaire. Abstract 31. Congrès de la Société Française de carcinologie cervico-faciale. Paris;2004.
14. Maier H, Sennewald E, Söller GF, et al. Chronic alcohol consumption—the key risk factor for pharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;110:168-173.
15. 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.
16. Kabat GC, Hebert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. Cancer Res 1989;49:2803-2806.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Matthew A, Cheng JM, Sam CK, et al. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Singh B, Balwally AN, Shaha AR, et al. Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:639-643.
24. 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.
25. 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.

- 26.Nees M, Homan N, Disher H, et al. 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.
- 27.Sturgis EM, Wei Q, Spitz M. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004;31:726-
- 28.Notani PN, Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987;10:103-113.
- 29.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.
- 30.Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer: the current position. *Oral Oncol* 2005;1:27(abstr K-1).
- 31.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.
- 32.Petersen PE. Strengthening prevention of oral cancer<sup>3</sup>the WHO approach. *Oral Oncol* 2005;1:27(abstr K-3).
- 33.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.
- 34.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.
- 35.van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. 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.

