

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen 3
Volume 3

Número 4
Number 4

Octubre-Diciembre 2005
October-December 2005

Artículo:

Epidemiología, prevención y
diagnóstico oportuno del cáncer de vías
aero-digestivas superiores (VADS)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com



Epidemiología, prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS)

José Francisco Gallegos Hernández*

Resumen

El cáncer más frecuente originado en mucosas de cabeza y cuello es el carcinoma epidermoide; su frecuencia se ha incrementado, sobre todo en países en vías de desarrollo. El factor etiológico más importante es el consumo de tabaco y alcohol. Se presenta principalmente en varones con media de 50 años de edad. Recientemente se ha reportado mayor frecuencia en no fumadores – no bebedores principalmente mujeres jóvenes, probablemente relacionada con la presencia del virus del papiloma humano. Suspender el hábito tabáquico disminuye el riesgo pero no lo iguala a la población que nunca ha fumado; la exposición pasiva al humo del tabaco se ha relacionado con riesgo 2 veces mayor comparado con los no expuestos. El sitio más frecuente de localización tumoral es la lengua. El pronóstico depende de la etapa clínica, por lo que identificar a la población en riesgo, las lesiones precursoras y el diagnóstico precoz disminuyen la tasa de mortalidad; sin embargo el esfuerzo mayor debe hacerse en la prevención primaria, evitando la intoxicación tabaco – alcohol. El objetivo del presente artículo es analizar los factores etiológicos más importantes y hacer énfasis en prevención y detección oportuna del carcinoma originado en mucosas de cabeza y cuello.

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

Summary

The most frequent cancer originated in head and neck mucosae is the squamous cell carcinoma; its frequency has increased particularly in countries under development. The most important etiological factor is the consumption of tobacco and alcohol. It appears mainly in male people with a media of 50 years old. Recently, more frequency has been reported in non-smokers – non-drinkers, mainly in young women, probably related to the presence of the human papilloma virus. Suspending the tobacco habit decreases the risk but it may not be equal to the one of the population who has never smoked; passive exposition to tobacco smoke has been related to a risk twice greater in comparison to those who have not been exposed. The most frequent site of tumor location is the tongue. The prognosis depends on the clinical stage, therefore the identification of the population under risk, the preceding injuries and an early diagnosis decrease the mortality rate; nevertheless, the greatest effort must be on primary prevention, preventing tobacco – alcohol intoxication. The objective of this article is to analyze the most significant etiological factors and to make emphasis on prevention and timely detection of the carcinoma originated in head and neck mucosae.

Key words: Head and neck, tongue cancer, tobacco, alcohol.

DEFINICIÓN

* Grupo Oncológico Valle de México, Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
Consultorio 725. Hospital Ángeles Lomas
Vialidad de la Barranca S/N
Col. Valle de las Palmas.
Huixquilucan, Edo. Méx.
Correo electrónico: gal@govame.com

Aceptado: 07-11-2005.

Los cánceres del área de cabeza y cuello se desarrollan en una extensa variedad de tejidos comprendidos entre la base del cráneo superiormente y el orificio superior del tórax inferiormente, esta región contiene un número importante de órganos y espacios: tractos respiratorios y digestivos superiores, ojos, glándulas salivales, glándula tiroides y paratiroides, vasos arteriales, venosos, troncos nerviosos y ganglios linfáticos.

La unidad de esta región está constituida por un conjunto de órganos y cavidades que con base en su anato-

mía y fisiología pueden ser agrupadas bajo el nombre de *vías aero-digestivas superiores (VADS)*, así, el tracto digestivo está formado por cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico superior, esófago cervical, conductos excretores de glándulas salivales y el oído medio (considerado un divertículo faríngeo) y, a su vez, el tracto respiratorio está formado por: fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe y tráquea.

Aproximadamente el 85% de los cánceres del área de cabeza y cuello se desarrollan a partir de la mucosa de VADS; el restante 15% son tumores originados en glándula tiroides, glándulas salivales, piel, huesos del esqueleto facial, cartílagos y partes blandas.

EPIDEMIOLOGÍA

Variaciones geográficas. Los cánceres de cabeza y cuello (CCyC) presentan grandes diferencias en la frecuencia de su presentación alrededor del mundo, de acuerdo a los diferentes subtipos de origen del tumor; así el cáncer de la cavidad oral es más frecuente en ciertas regiones de Francia y en la India que en Europa,¹ el cáncer de la laringe presenta la mayor frecuencia mundial en la población del Brasil, región de São Paulo (tasa de 17.8) seguida de la región de Varese en Italia y la región Vasca en España.²

Los cánceres de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia mundial en Francia, regiones de Calvados y Bajo Rin seguido de la región de Bombay en India; Francia ocupa también uno de los primeros lugares en la prevalencia de cáncer de labios, cavidad oral y asociación laringe-hipofaringe con tasa estimada de 8 por 100,000 habitantes principalmente en la región Nord-pas-de-Calais y Calvados, seguida por Eslovaquia, España y Portugal.²

Para ciertas topografías tumorales, estas variaciones de frecuencia explican y confirman el importante rol de la asociación alcohol-tabaco en la génesis de los tumores,² en algunas de las anteriores regiones el consumo de alcohol-tabaco alcanza cifras récord a nivel mundial.

La distribución geográfica del cáncer de la nasofaringe es particular; se considera como poblaciones de alto riesgo a las del Sureste de China (Región de Cantón) y Norte de Vietnam en donde la incidencia es de 80 por 100,000 habitantes comparada con 2 x 100,000 en el Norte de China. La región del Magreb (Túnez, Argelia y Marruecos) tiene incidencia mayor a la población en general aunque menor a la Cantonesa (12 x 100, 000 habitantes).

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

Raza. La raza se asocia al tipo de cáncer de VADS, entre la población afro-americana en los EUA la tasa de

cáncer de cavidad oral y orofaringe es 4 veces mayor que en blancos y latinos, la supervivencia es también menor en este grupo etario, asociado al diagnóstico en etapas más avanzadas.¹

Género. Históricamente se consideraba al hombre como el de mayor riesgo para cáncer de VADS, sin embargo el incremento en el hábito tabaquico de la mujer desde fines de los años 60 ha hecho que esta proporción caiga de 6:1 a 4:1.

Un hecho interesante y constantemente reportado por diferentes autores es la leve disminución de la tasa de CCyC en el hombre y el aumento de la frecuencia en las mujeres,^{2,4,5} así como la mayor frecuencia de diagnóstico de cáncer de VADS, sobre todo de cavidad oral en adultos jóvenes (3^a década de la vida), la causa hasta el momento es desconocida aunque se le ha asociado a la mayor prevalencia de virus de papiloma humano en esta población.⁵

Factores sociales y económicos. Se ha intentado asociar el cáncer de cavidad oral, orofaringe y laringe al estado marital, laboral y educacional; sin embargo al ajustar el riesgo por el consumo de alcohol y tabaco, esta relación no tiene importancia.

ETIOLOGÍA

Tabaco. El tabaquismo es el factor de riesgo *más importante* para cáncer de VADS. El 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.⁶ El riesgo de cáncer de laringe es 15 veces más en fumadores que en no fumadores hombres y 12 veces más en mujeres. Se asocia también a mayor riesgo de lesiones pre-cáncerosas (4 veces más).

En el humo inspirado del tabaco existen más de 30 sustancias carcinogénicas conocidas, las más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas, asociadas fuertemente a cáncer de VADS y en particular a cáncer de la cavidad oral y laringe-faringe; la relación es directamente proporcional con la cantidad consumida,⁷ riesgo relativo 1.52 en fumadores de una cañilla/día y 2.43 con 2/día; igualmente la aparición de segundos primarios en VADS en pacientes que cesaron de fumar después de la curación de su primer cáncer es de 18% y de 30% si continuaron fumando.^{2,8}

El dejar de fumar juega un papel de gran importancia en la génesis de neoplasias de VADS; se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de aparición de lesiones pre-malignas y malignas, el riesgo de padecer displasia de las mucosas es similar a los que nunca han fumado 15 años después de haber cesado el hábito, el riesgo de cáncer de cavidad oral disminuye 30% cuando se tiene entre 1 y 9 años de haber dejado de

fumar y 50% después de 9 años.⁹ De tal manera que estimular a los pacientes para abstenerse de fumar es primordial tanto en la prevención de neoplasias iniciales como en los pacientes en seguimiento, que ya han padecido un cáncer con objeto de disminuir la tasa de recurrencias o aparición de segundos primarios en VADS.

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,⁷ 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 en el riesgo de padecer cáncer; existen dos grandes tipos de tabaco, los oscuros y los claros o rubios, la diferencia estriba en la alcalinidad mayor que tiene el tabaco oscuro, por lo tanto es más irritante de las mucosas, generalmente la inhalación de este tipo de tabaco debido a lo irritante es menor y se asocia menos a cáncer de pulmón y más a cáncer de laringe; en general el uso de tabaco oscuro se asocia a un riesgo 59 veces mayor y el de claro a 25 veces más comparado con los no fumadores; cuando se analizan las poblaciones de acuerdo a estado económico, alcoholismo, tiempo de exposición y uso de filtro, los fumadores de tabaco oscuro tienen 3 veces más riesgo de cáncer de cavidad oral y faringe que los fumadores de tabacos claros.¹⁰

La distribución geográfica de los diferentes subsitios anatómicos en 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 países 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) comparado con la región glótica en los EUA en donde el tabaco más consumido es el rubio.¹¹

Otros factores asociados al tabaco y relacionados con un incremento en el riesgo de cáncer son: cigarrillos cortos (mayor concentración de carcinógenos), los cigarrillos con filtro, si bien en forma controvertida, se les ha asociado a incremento en el riesgo de cáncer broncogénico sin que se reporte menor incidencia de cáncer de VADS, los cigarrillos "light" incrementan la frecuencia de consumo y por lo tanto no disminuyen el riesgo y finalmente el cigarrillo hecho a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer.²

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral (sublingual o en el carrillo) se asocia a incremento 4 a 6 veces más de cáncer de la cavidad oral (labios, lengua y mucosa de carrillo), este hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de EUA y de Europa.^{2,12}

El consumo de betel, nuez de areque y otras raíces utilizadas en el "aseo" dental como la raíz de souke en países como India y Túnez se asocian a incremento en riesgo de cáncer de encía y piso de la boca.^{2,13}

Alcohol. El consumo de alcohol se asocia a un 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 bebedores es 6 veces mayor que en no bebedores y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es 4 veces mayor en los alcohólicos.²

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

Se han reportado diversos mecanismos en la carcinogénesis alcohólica:

1. Alteración de hábitos higiénico-dietéticos, condicionando deficiencias nutricionales e hipovitaminosis.
2. Factores metabólicos.
3. Deficiencia inmune al disminuir la población de células T así como la actividad mitótica y la actividad de macrófagos.
4. Irritante local debido al etanol que disminuye la acción protectora de la saliva.
5. Potencializador y solvente de carcinógenos del tabaco favoreciendo su penetración en la mucosa.
6. Desregulador del sistema enzimático del citocromo p45014 enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno.
7. Disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN e incrementa el daño cromosómico.
8. En pacientes con fenotipo de deficiencia de la enzima aldehído-deshidrogenasa tipo 2 (ALDH-2) el consumo de alcohol incrementa los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de VADS) y la tasa de cáncer de esófago cervical es 77% vs 31% de la población sin esta deficiencia.

Probablemente el efecto más importante es como irritante local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los subsitios de VADS en donde éste está en contacto durante la ingestión y deglución (piso de boca, región glosomigdalina, valléculas, hipofaringe región supraglótica y esófago), sin embargo la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica no es mayor en bebedores.

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 1.0 en los consumidores de < 25 g/día de alcohol (2 tragos) a 125 en los que consumen > 100 g/día (7 tragos o más).¹⁴

Los subsitios en los que se originan los tumores en bebedores son diferentes a los no bebedores tanto en cavidad oral como en faringe; así la región supraglótica y los senos piriformes son los más frecuentemente afectados en bebedores y en cavidad oral los bordes linguales (poco frecuente en no bebedores), el piso de la boca y la región glosó-amigdalina (sitios en los que el alcohol está en contacto) son los sitios más frecuentemente afectados.¹

Tipos de alcohol. Los carcinógenos y su cantidad varían de acuerdo al tipo de bebida alcohólica; la cerveza contiene nitrosodimetilamina y 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 whisky, ron añejo y coñac contienen una mayor proporción de los 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 alcoholos oscuros; los consumidores de vino y cerveza tienen mayor proporción de cáncer de la cavidad oral.¹⁵

Asociación alcohol-tabaco. El sinergismo de la asociación alcohol-tabaco en la génesis del carcinoma epidermoide de VADS ha quedado demostrado,¹ esta asociación incrementa el riesgo en 50% comparado con la población no expuesta a la intoxicación; 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-bebedor el riesgo relativo se incrementa a 16.²

Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de VADS. El consumo del té de hierba mate utilizado en Sudamérica se ha asociado a cáncer de faringe y esófago, aunque no se le han demostrado propiedades carcinogénicas probablemente actúe 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 con frecuencia menor a una vez al día se encuentran más frecuentemente en pacientes con cáncer de cavidad oral.¹⁶

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.²

VIRUS

Virus del papiloma humano (VPH). Más de 80 diferentes tipos de VPH han sido identificados y existe evidencia de que al menos 40 variedades más podrían ser clasificadas.¹⁷

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 que más se han asociado a cáncer de VADS son 16, 18 y 31 y los subsitios anatómicos que más se han relacionado con la infección viral son: cavidad oral, amígdala y esófago cervical.¹⁷

El tipo histológico que más se asocia a infección por VPH es el carcinoma verrucoso, el VPH puede ser aislado entre 30% y 100% de los pacientes con este tipo de tumor.¹⁸ Sin embargo, la relación causa-efecto como inductor de la neoplasia se pone en duda al saber que en aproximadamente 64% de los testigos sanos (sin cáncer de VADS) el VPH puede ser aislado de la mucosa.¹⁸

La infección por VPH ha sido estudiada como co-factor asociado a otros factores de riesgo conocidos como alcohol y tabaco, sin embargo la prevalencia de la detección de VPH en los tejidos que fuman y beben alcohol no es mayor que en los sujetos sin estos hábitos.¹⁹

Virus de Epstein-Barr (VEB). Es un virus de la familia herpes y es el agente causal de la mononucleosis infecciosa; en cáncer de VADS se asocia estrechamente al carcinoma de la nasofaringe principalmente de los tipos II y III de la OMS, muy raramente al tipo I o carcinoma bien diferenciado en el que el tabaco juega un papel de mayor importancia.^{2,20}

La estructura del VEB es idéntica en cada célula del carcinoma indiferenciado de la nasofaringe, lo cual prueba la naturaleza monoclonal de la proliferación celular, así como la infección precoz del virus y su papel en la transformación celular.²

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 sexológico 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.^{20,21}

La positividad al VEB 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 el 90% de la población muestra positividad serológica a la infección por VEB, su aislamiento en las mucosas de VADS es menor a 1% y se presenta en todos los pacientes con carcinoma indiferenciado de la nasofaringe.^{1,2}

VIH. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y al mal pronóstico de los pacientes; se sabe que se asocia a enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma cervico-uterino y carcinoma del conducto anal y que generalmente estos pacientes tienen a su vez, infección por uno o más virus ADN como virus herpes humano-8 (VHH-8), VEB y VPH. Sin embargo, existe poca evidencia de que el VIH sea directamente oncogénico,²² aunque la infección viral pueda contribuir a la patogénesis o complicar el tratamiento neoplásico no se ha encontrado alguna proteína viral directamente transformadora ni se ha encontrado una transducción de oncogenes celulares.²² A pesar de ello, la asociación entre la infección por VIH y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECYC) se ha incrementado.

Ha sido reportado²³ que 5% de los pacientes con CECYC 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 CECYC menores a 45 años tienen infección por VIH. El sitio de origen del tumor no es diferente en relación al grupo no infectado pero la neoplasia suele estar en etapa más avanzada y asociarse a múltiples lesiones pre-cancerosas en las mucosas de VADS. Generalmente esta población también tiene historia de abuso de alcohol-tabaco e infecciones por otros virus, principalmente VPH y VHH-8; la inmunosupresión causada por la infección del VIH podría jugar un papel de co-factor en la génesis de los carcinomas epidermoides de VADS.

Virus herpes (HVS-1). Este virus ha sido asociado al cáncer de la cavidad oral, aproximadamente en 42% de los pacientes con cáncer de cavidad oral se puede aislar la proteína del VHS-1 contra 0% del grupo testigo. El VHH-8 es un co-factor exógeno oportunista y saprofita que aprovecha la presencia del VIH para inducir tumorogénesis, su transmisión es por vía sexual y se ha identificado en el 30 a 60% de la población homosexual seropositiva al VIH y está asociado a la génesis de sarcoma de Kaposi, neoplasia que suele identificarse en la mucosa de VADS de este grupo de pacientes.¹⁷

Predisposición genética e inmunológica. Algunos síndromes autonómicos dominantes se han asociado a mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello, como Li-Fraumeni, Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom y Ataxia-telangiectasia; la prevalencia también es mayor en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y trasplante orgánico, probablemente debido a enfermedad crónica injerto contra huésped o al uso prolongado de inmunosupresión.¹

CAMPO DE CANCERIZACIÓN

Los pacientes con CECYC 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 cantidad de alcohol-tabaco consumidos.^{1,24}

Los pacientes con un 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, cavidad oral y bronquios; a este fenómeno Slaughter²⁵ le denominó en 1953 "Campo de cancerización".

El consumo crónico y abundante de carcinógenos (principalmente alcohol y tabaco) lesiona grandes extensiones de las mucosas de VADS; y en ella se han identificado anormalidades en los oncogenes supresores como el p53 cuando aún no existen cambios neoplásicos.²⁶

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 el subsitio llamado epilaringe (epiglottis suprahoioidea y pliegues ariepiglóticos); aproximadamente 54% de los pacientes con cáncer de VADS tienen prueba positiva de 24 h al reflujo, sin embargo, aunque esta tasa es elevada no es muy diferente a la de personas sin cáncer de VADS.

Se considera que el mecanismo por el cual actúa el reflujo es por irritación constante de la mucosa y han sido reportadas series de pacientes no bebedores y no fumadores con cáncer de VADS y presencia de reflujo crónico; cuando se ajusta el riesgo por edad, tabaquismo, alcoholismo, género y etnia; el cáncer de faringe-laringe es más frecuente en pacientes con historia de reflujo gastroesofágico.²⁷

Nutrición. Diversas dietas y alimentos han sido asociados a la aparición de cáncer de tracto respiratorio alto; la información más consistente es que la ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo asociada a la cantidad de vitaminas C, E, flavonoides y β-carotenos. Los fumadores doblan su riesgo de padecer cáncer si tienen un consumo bajo de frutas y vegetales y ha sido reportado que este riesgo disminuye si estos pacientes consumen con regularidad frutas, vegetales y pescado.²⁸ Aunque se sabe los carotenoides disminuyen el riesgo, no se puede precisar cuál o cuáles de los más de 500 tipos tienen papel protector.

El carcinoma nasofaríngeo ha sido relacionado con el consumo de pescado salado debido al alto contenido de nitrosaminas en este producto.²⁷

Marihuana. El humo de la marihuana tiene 4 veces más alquitrán y 50% más de concentración de benzopirenos e hidrocarburos aromáticos que el humo del tabaco, sin embargo es difícil demostrar a la cannabis como un factor de riesgo independiente, ya que la gran mayoría de los consumidores de marihuana son fumadores y consumidores de 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 era 2.6 asociado al consumo de marihuana en forma proporcional a la cantidad.²⁹

Radiación. No se ha encontrado una relación estrecha entre la exposición a radiaciones ionizantes y la aparición de cáncer de cabeza y cuello; sin embargo la aparición de carcinoma epidermoide de labio si está asociada a la exposición solar intensa, sobre todo en personas con piel tipo 1. El antecedente de radiación gamma se asocia a la aparición de cáncer de tiroides, sarcomas de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales; sin embargo la radiación terapéutica en el área cervico-facial no incrementa el riesgo de cáncer de VADS.

Los carcinomas de glándulas salivales, sobre todo del tipo mucoepidermoide tienen relación directamente proporcional con la dosis de radiación recibida por estudios diagnósticos, en forma ambiental o terapéutica.²⁷

Susceptibilidad genética. El factor de riesgo más importante para CCYC es el antecedente de consumo de tabaco y alcohol, sin embargo no todos los fumadores-bebedores desarrollan la enfermedad, debido a que existe susceptibilidad genética que incrementa aún más el riesgo. Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta esta hipótesis, 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 una 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 CCYC) con biomarcadores específicos tendrán un impacto importante en la prevención primaria, detección oportuna y prevención secundaria del cáncer originado en mucosas de VADS.²⁷

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 CCYC; sin embargo hay dos estudios de casos y controles que han sido reportados y que muestran que el riesgo se incrementa más de 2 veces particularmente en mujeres y cuando la exposición es laboral (OR5.34).²⁷

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE VADS

El CCYC se asocia a una gran morbilidad y mortalidad en todo el mundo, los carcinomas epidermoideos originados en cavidad oral y orofaringe ocupan actualmente el 6º lugar de todas las neoplasias de la economía, en el mundo.³⁰

Los esfuerzos en la terapéutica, la cirugía radical con grandes reconstrucciones, el advenimiento de nuevas drogas de quimioterapia y la gran 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 por esta neoplasia en forma significativa en los últimos 50 años.

Ante este panorama la prevención primaria emerge como una estrategia importante a realizar.

Sin duda el primer paso es evitar continuar con el consumo de los dos carcinógenos más importantes conocidos, el alcohol y el tabaco. El riesgo de CCYC disminuye en los pacientes que cesan la intoxicación y se sabe que los pacientes con un carcinoma ya diagnosticado, que continúan fumando, tienen más riesgo de recaída o de aparición de un segundo primario en otro sitio comparados con los que cesan el hábito tóxico.

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 CCYC, prevenir, detener, disminuir o retrasar la aparición de neoplasias en las mucosas de VADS; la quimio-prevención es una modalidad terapéutica en la que se administran uno o más fármacos en combinación con este objetivo.

La carcinogénesis de la mucosa de VADS es un proceso de múltiples pasos, desde el estímulo inicial del carcinógeno en 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 quimio-prevención es interrumpir en toda la mucosa la progresión de los diferentes pasos de la carcinogénesis y de ser posible, revertir los cambios hacia mucosa sana.³¹

Los profesionales de primer contacto (odontólogos y otorrinolaringólogos) son de gran importancia para estimular a los pacientes para dejar la intoxicación e identificar zonas incipientes de cambios inducidos por estos tóxicos.³²

Probablemente la Vitamina A y sus análogos, especialmente los retinoides, sean los medicamentos más estudiados en la quimioprevención del cáncer de VADS; los

retinoides pueden ser naturales como el ácido transretinoico o el retinil-palmitato o sintéticos como el ácido 13-cis-retinoico y la fenritidina.³¹ Todos ellos son capaces de modular y regular el desarrollo celular, la diferenciación celular y la apoptosis tanto de las células normales, displásicas y neoplásicas.

Hong³³ demostró la capacidad del ácido 13-cis-retinoico para revertir áreas de leucoplasia en periodo de 6 meses; otros autores han demostrado la misma capacidad aun en áreas de displasia celular en mucosa de cavidad oral sujeta a estímulo tóxico, sin embargo en aproximadamente la mitad de los pacientes la lesión de la mucosa es nuevamente aparente 2 meses después de haber suspendido el tratamiento; esto ha llevado a cotejar dosis bajas pero prolongadas del medicamento. Este tratamiento, a su vez se ha asociado a piel seca, descamación dérmica, queilitis, hipertrigliceridemia y conjuntivitis.

El estudio aleatorizado del MD Anderson para evaluar la utilidad de las bajas dosis por tiempo prolongado (9 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.³⁴

Probablemente el estudio más importante que evaluó la utilidad de los retinoides en la prevención del cáncer originado en mucosas de VADS, sea el llamado EUROS-CAN que incluyó 2,592 pacientes y cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de la vitamina A y la N-acetilcisteína, solos o en combinación en pacientes con alto riesgo de segundos primarios, carcinoma broncogénico o con lesiones preneoplásicas; no se encontró diferencia significativa en ninguno de los brazos de tratamiento en relación a la aparición de segundos tumores primarios en VADS, recaída de tumores previamente tratados ni progresión de lesiones preneoplásicas.³⁵ Los autores concluyen que la vitamina A en asociación 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 de que la administración de B-carotenos podría tener un efecto deletéreo en pacientes fumadores.

Con esta información, 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).

DIAGNÓSTICO OPORTUNO

La posibilidad de control y supervivencia de un paciente con cáncer de VADS depende en forma directamente proporcional de la etapa en la cual se diagnostica la neopla-

sia, a mayor etapa menor posibilidad de supervivencia y viceversa.

El objetivo es identificar pacientes con alto riesgo de padecer dicha neoplasia, esto es pacientes fumadores y consumidores de alcohol principalmente.

En ellos se recomienda exploración clínica de la mucosa de VADS con el objeto de identificar lesiones precancerosas.

Son 4 las lesiones preneoplásicas de mucosas que frecuentemente se asocian a la progresión hacia carcinoma *in situ* e invasor.

1. Leucoplasia, caracterizada clínicamente por una lesión blanquecina que no puede ser retirada al "rasparla" y que histológicamente presenta hiperqueratosis con acantosis con o sin displasia.
2. Eritroplasia, parche rojizo en la mucosa con atrofia epitelial, inflamación y telangiectasia.
3. Eritroleucoplasia, combinación de ambas lesiones y que se asocia a progresión a carcinoma *in situ* y consecuentemente invasor hasta en 91% de los casos.
4. Leucoplasia proliferativa verrucosa, caracterizada por hiperplasia verrucosa, de causa idiopática; más frecuente en mujeres, su curso es crónico y suele asociarse y progresar a carcinoma verrucoso.

Actualmente sabemos que la aparición de cualquiera de estas lesiones asociada a la sobreexpresión de p53 significa una transformación a displasia de alto grado y a carcinoma *in situ*.

La aparición de cualquiera de estas lesiones o bien de un carcinoma *in situ* son indicaciones absolutas de suspender inmediata y totalmente la intoxicación alcohol-tabaco, escindir el sitio de mayor sospecha y si se descarta la presencia de carcinoma invasor a la vigilancia estrecha de la mucosa ante la falta de evidencia de la utilidad de la quimio-prevención.

Todos los pacientes con este tipo de lesiones deben ser sometidos a vigilancia mucosa clínica y/o endoscópica por al menos 10 años debido a que el proceso de carcinogénesis de la mucosa de VADS implica numerosos pasos con un periodo de latencia (inicio de carcinogénesis y evidencia clínica de un carcinoma) estimado en 10 años.³⁵

REFERENCIAS

1. Davidson BJ. Epidemiology and Etiology. In: Shah JP. Editor. *Cancer of the head and neck*. Hamilton. B.C. Deckers Inc. 2001: 1-19.
2. Marandas P. Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. In: Marandas P. Editor. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actualles*. Masson. Issy-les-Moulineaux. 2004: 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 and Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
6. Ries LAG. Rates. In: Harras A. Editor. *Cancer: Rates and risks*. Washington DC, National Institutes of Health; 1996: 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 Chron Dis* 1973; 25: 711-716.
9. Mac-Farlane 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, Boffetta 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. Smokless tobacco usage associated with oral carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 929-933.
13. Grifiti S, Haffouz N, Attia S et al. *Les facteurs de risqué du cancer de la langue mobile chez la femme Tunisienne: Etude préliminaire*. Abstract 31. Congres de la Société Francaise de carcinologie cervico-faciale. Paris, Francia. 2004.
14. Maier H, Sennewald E, Séller 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 an 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 y Lieff E. Etiology of cancers: Viruses. DNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Editor. *Cancer Principles & Practice on Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001: 158-171.
18. Steinberg BM. Viral etiology of head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Editor. *Head and neck cancer a multidisciplinary approach*. Philadelphia (PA). Lippincott-Raven; 1999: 35-47.
19. Brandwein M, Zeitlin J, Nuovo GJ et al. HPV detection using "hot satart" polymerase chain reaction in patients with oral cancer: A clinico-pathological 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. Poeschl EM, Buchschacher GL, Wong-Staal F. Etiology of cancer: Viruses; RNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Editors. *Cancer Principles & Practice on Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001: 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 y Rosenberg SA. Editors. *Cancer Principles & Practice on Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001: 789-795.
25. Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W et al. Field characterization 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: 726-733.
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 Abstract K-1.
31. Maluf FC, Sherman E, Pfister DG. Chemotherapy and chemoprevention in head and neck cancer. In: Shah JP editor. *Cancer of the head and neck*. BC Decker Inc. London. 2001: 444-466.
32. Petersen PE. Strengthening prevention of oral cancer-the WHO approach. *Oral Oncol* 2005; 1: 27. Abstract 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 B-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. EUROS CAN, a randomized trial of Vitamin A an N-Acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 977-986.

