



Factores pronóstico en cáncer de boca

José Francisco Gallegos Hernández,* Alma Lilia Ortiz Maldonado,* Sidney Rojas Orellana,*
Rutilo Flores Díaz, Absalón Espinoza Velazco,* Gerardo Gabriel Minauro Muñoz*

Resumen

Introducción: El carcinoma epidermoide de boca (CEB) ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias, su frecuencia ha aumentado sobre todo en mujeres < 40 años no fumadoras ni bebedoras. La supervivencia depende de factores pronóstico (FP). **Objetivo:** Evaluar con base en evidencia cuáles son actualmente los FP en CEB. **Material y métodos:** Revisión de la literatura publicada en Medline de la evidencia existente de los principales FP. **Resultados:** Los FP que afectan negativamente la evolución se dividen en dos grupos: del propio paciente (FPP) y del tumor (FPT). No existe un solo FP determinante; la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo. **FPP:** edad (< 40 años), estado socioeconómico e ingreso per cápita, el sitio de origen del tumor, la cantidad de tabaco y alcohol consumido y el género (en mujeres jóvenes no fumadoras ni bebedoras el pronóstico es mejor). **FPT:** Etapa, espesor tumoral, oncotipo, márgenes quirúrgicos, características ultraestructurales/moleculares (mutación del oncogen p53, expresión del receptor de crecimiento epidérmico y la infección del virus del papiloma humano). **Conclusión:** Los FP predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada; actualmente no sólo la etapa determina el tratamiento a seguir en CEB.

Palabras clave: Factores pronóstico, cáncer oral, cáncer de lengua, cabeza y cuello.

Summary

Introduction: Squamous cell carcinoma of the mouth (SCCM) took sixth place among all neoplasms; its incidence has increased especially in women younger than 40-years non-smokers or drinkers. Survival depends on prognostic factors (PF). **Objective:** Evaluate, based on evidence, which are currently PF in SCCM. **Material and methods:** Review of the literature published in Medline that supports which are the most important prognostic factors in SCCM. **Results:** PF can be divided into two groups: depending on the same patient (PPF) and tumor (TPF). There are not a single critical PF, is the combination of several of them the best way to identify the risk. **TPF:** Age (< 40 years), socioeconomic status and Per-capita income, the origin of the tumor, the amount of alcohol/tobacco consumed and gender (in non-smokers/drinkers young women, the prognosis is better). **PPF:** Stage, tumor thickness, oncotype, surgical margins and ultrastructural/molecular features (mutation of the p53 oncogen, expression of epidermal growth factor receptor, and human papilloma virus infection). **Conclusion:** The PF predict the evolution and let to decide the ideal and individualized therapeutic sequence, currently is not only the stage that determines the treatment to follow in CEB.

Key words: Prognostic factors, oral cancer, tongue cancer, head and neck.

INTRODUCCIÓN

Definición y clasificación de los factores pronóstico (FP). El pronóstico de los pacientes con CEB depende del control oncológico locorregional; diversos factores han sido relacionados con este control; se les conoce como FP y se dividen en dos grupos:

1. Relacionados con el paciente
2. Relacionados con el tumor

Con base en los FP podemos decidir el tratamiento y predecir la evolución del paciente.

* Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología del CMN SXXI. IMSS.

Correspondencia:

José Francisco Gallegos Hernández
Avenida Cuauhtémoc Núm. 330. Col. Doctores. 06725.
México, D.F.
Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx
govame@gmail.com
www.govame.com

Aceptado: 17-05-2010.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el CEB ocupa actualmente el 6º lugar mundial en frecuencia, seguido por el carcinoma orofaríngeo;¹ con el objeto de diagnosticar la enfermedad en etapa inicial, este organismo recomienda la identificación de sujetos de riesgo² y el escrutinio con el examen oral convencional; cuando éste identifica lesiones de sospecha se recomienda la quimioluminiscencia y tinción con azul de toluidina o la evaluación con luz fluorescente;³ el CEB es un problema de salud mundial, lo que ameritó que la OMS emitiera el decreto "The Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005. A commitment to action"⁴ que compromete a las naciones a luchar contra la neoplasia y sus factores de riesgo.

Aunque es más frecuente en hombres > 40 años que fuman y beben, en la última década se ha incrementado en mujeres no bebedoras ni fumadoras;⁵ existen 3 grupos de riesgo:

- a) Riesgo elevado: Pacientes de 18 a 39 años sin estilo de vida de riesgo.
- b) Alto riesgo: pacientes de 40 años o más sin factores de riesgo o entre 18 y 39 con estilo de vida de alto riesgo.
- c) Riesgo muy alto: Pacientes de 40 años o más con estilo de vida de alto riesgo o pacientes con historia de cáncer de la cavidad oral.⁵

El objetivo del presente es mostrar, con base en la evidencia, cuáles son los FP actualmente considerados de importancia en pacientes con CEB.

FACTORES PRONÓSTICO RELACIONADOS AL PACIENTE

Los más importantes son: edad, estado socioeconómico, localización del tumor, género y hábito alcohol-tabáquico.⁶

Edad. Históricamente se ha reconocido a la edad como un factor pronóstico; en general los pacientes < 40 años no tienen tumores asociados a consumo de alcohol-tabaco; los factores de riesgo en este grupo de pacientes se encuentran en estudio; probablemente tengan relación con la infección del VPH; el valor de la edad como FP es discutible; anteriormente se había considerado que los pacientes < 40 tenían pronóstico desfavorable; sin embargo, recientemente y con base en un análisis de SEER de 19,681 pacientes, Goldenberg y cols. han reportado que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad en forma estadísticamente significativa.⁷ La asociación de diversos factores clínicos, incluyendo edad > 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con CEB, muy probablemente por el tiempo de intoxicación alcohol-tabaco.^{6,8}

Recientemente se ha identificado al VPH tipos 16 y 18 como FP en jóvenes;^{4,5,9} al parecer, la presencia del virus en estos pacientes implica mejor control local.⁹

En < 40 años podría existir inestabilidad genómica que aumente el riesgo de CEB, independientemente de la exposición a otros factores de riesgo, sin embargo no se ha demostrado que tenga valor pronóstico etapa por etapa.⁵

Estado socioeconómico. Al analizar la prevalencia del CEB de acuerdo al estado socioeconómico de los diversos países con base en el nivel de desarrollo y el ingreso per cápita, Warnakulasuriya y cols. demostraron que en países con nivel socioeconómico bajo la frecuencia de cáncer de la cavidad oral es mayor y la posibilidad de tener acceso a terapéutica temprana y adecuada es menor, lo cual repercute en el control locorregional y supervivencia.⁸ El CEB no sólo es más frecuente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo, sino que la mortalidad es mayor debido a identificación de etapas tardías, recursos terapéuticos limitados y menor acceso al sistema de salud. El nivel socioeconómico bajo se asocia a pobre higiene bucal, mayor consumo alcohol-tabaco, multicentricidad neoplásica en mucosa oral, mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia.^{9,10}

Localización del tumor. La localización del tumor impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para enviar 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.

Los tumores originados en labios, tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico más parecido a las neoplasias de células escamosas de la piel, por lo que el labio se considera un "subsitio" diferente a la boca; sin embargo, cuando los carcinomas epidermoides originados en labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el sulcus inferior, infiltración ósea mandibular o en todo el espesor del labio, incluyendo por un lado, piel, y por el otro, mucosa oral, el pronóstico es similar a los originados en la boca.

En general, el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua es peor que el de los pacientes con 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;¹¹ sin embargo, en enfermedad locorregionalmente avanzada (N2-3) la localización del tumor poco importa; el FP más importante es la etapa *per*

se.^{12,13} Los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.

Tabaquismo. El consumo de tabaco tiene un papel importante en la etiología y el pronóstico de los pacientes con CEB. El tabaquismo importante (1 o más cajetillas/día) se asocia a peor pronóstico cuando se compara con pacientes que habían dejado de fumar años antes del diagnóstico o dejan de hacerlo a partir del diagnóstico; continuar fumando posterior al tratamiento de un CEB incrementa la tasa de recaídas y disminuye la supervivencia.^{14,15}

Alcoholismo. Continuar consumiendo etanol después del diagnóstico-tratamiento del CEB es un FP desfavorable, aunque su importancia es menos clara que la que existe en pacientes que continúan fumando; es importante conminar a los pacientes en seguimiento a evitar el consumo de alcohol, principalmente cerveza y destilados claros durante la fase de seguimiento posterior al tratamiento, con el objeto de disminuir la tasa de recaídas locales.^{14,16}

Género. Recientemente, el género ha cobrado importancia como factor pronóstico en CEB; la prevalencia de esta neoplasia se ha incrementado en mujeres, sobre todo en aquellas que no fuman ni consumen alcohol, probablemente relacionado a la presencia del VPH; parece ser que en este grupo el pronóstico es mejor cuando se le compara con pacientes fumadores-bebedores masculinos; aún no queda claro si es por el género en sí o la presencia del VPH. En mujeres fumadoras y consumidoras de alcohol el pronóstico es similar a su contraparte en varones.¹⁷

FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS AL TUMOR

Características del tumor asociadas a la evolución; las más importantes son:

Estado ganglionar (N). Es tal vez el factor más importante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en general y en particular en la cavidad oral. La supervivencia a 5 años en pacientes con carcinoma epidermoide de lengua sin ganglios metastáticos es de 90 vs 50% cuando hay uno o más ganglios con metástasis.¹⁸ En pacientes con ganglios metastáticos (ggM) el número, el nivel cervical en donde se encuentran y la ruptura capsular son también factores que impactan el pronóstico.

Cuando los ggM se localizan fuera del área de primer relevo el pronóstico es peor; los sitios de primer relevo para la cavidad oral son los niveles I; IIA, IIB y III; la presencia de ggM en niveles IV ó V en pacientes con CEB incrementa la recurrencia regional.¹⁸

Pacientes con 3 o más ggM tienen pronóstico adverso y considerados de alto riesgo.¹⁸

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos periganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, impacta negativamente en el pronóstico; desde hace más de 20 años se sabe que la invasión extracapsular ganglionar implica mayor posibilidad de recurrencia regional;¹⁹ la ruptura capsular, aun en un solo ggM, identifica pacientes de alto riesgo.²⁰

La presencia de ggM depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y en etapas iniciales de la profundidad de invasión en milímetros; la tasa de ggM ocultos en los pacientes con cáncer de lengua y piso de boca es 35%, cifra que justifica el tratamiento cervical; el no hacerlo impacta como factor pronóstico adverso, incrementándose la recurrencia regional; sólo 20% de ellas son rescatadas.^{13,21-23} El tratamiento del tumor primario y de las posibles metástasis ganglionares al inicio de la terapéutica son un factor pronóstico fundamental; en CEB la disección cervical rutinaria supraomohioidea ofrece información pronóstica y de riesgo.

Tamaño y extensión del tumor (T). Dependiendo del tamaño y de las estructuras vecinas que el tumor infiltre es la magnitud del impacto en el pronóstico de los tumores de la cavidad bucal. El tamaño del tumor primario tiene una relación directamente proporcional con la presencia de ganglios cervicales metastáticos; la posibilidad de tener metástasis ganglionares en tumores T3-4 se incrementa hasta 70%.

La invasión de estructuras adyacentes es un FP adverso que depende de la estructura adyacente invadida (la invasión a la base lingual es peor que a la mandíbula).^{24,25}

El pronóstico de los pacientes con tumores originados en la orofaringe y en los que ésta es infiltrada secundariamente por tumores originados en la cavidad oral es malo comparados con los pacientes con tumores limitados a la cavidad bucal;²⁶ por ello, durante la evaluación inicial de un paciente debemos de precisar no sólo el tamaño del tumor, sino el sitio en el que se origina y las estructuras vecinas a la cavidad bucal que éste infiltre; no necesariamente requerimos de un "gran tumor" para que el pronóstico sea malo; los tumores originados en el triángulo retromolar o en el tercio posterior de la lengua muy cercanos a la "V lingual" no necesitan ser muy grandes para infiltrar la orofaringe y automáticamente ensombrece el pronóstico; tumores de sólo 2-3 cm pueden disminuir la supervivencia a 50 vs 70% de los del mismo tamaño en la punta o bordes linguales;²⁶ el subsitio orofaríngeo también es FP, la base de lengua es peor que la amígdala y el velo palatino.

Los tumores originados en el triángulo retromolar pueden infiltrar incipientemente el pilar amigdalino anterior y por él diseminarse a la región intermaxilar, al ligamento pterigomaxilar y al músculo pterigoideo interno, lo que

clínicamente se traduce en trismus y ensombrece el pronóstico por la gran dificultad para obtener márgenes de resección suficientes; cuando el tumor se extiende al lecho amigdalino e infiltra el pilar posterior puede extenderse al espesor del velo palatino por los haces del músculo faringoestafilino y esto no ser aparente hasta el momento de la intervención; puede también infiltrar la apófisis pterigoides y descender a la hipofaringe y el esfínter esofágico superior, lo cual compromete seriamente el abordaje quirúrgico; estos puntos son importantes de tomar en cuenta en la evaluación pretratamiento para disminuir la posibilidad de cirugía insuficiente que traduce mal pronóstico.²⁷

El tamaño tumoral se asocia a márgenes positivos o cercanos, los márgenes quirúrgicos positivos son factor pronóstico adverso, y la radioterapia posterior no necesariamente hace que este mal pronóstico desaparezca: son pacientes de alto riesgo.^{20,28-30}

Espesor tumoral (ET). Desde que fue inicialmente reportado por Spiro,³¹ el ET ha sido constantemente asociado al pronóstico de los pacientes con CEB; a mayor ET en etapas iniciales (T1-2), peor pronóstico. El ET exacto a partir del cual el pronóstico se ensombrece ha sido tema de discusión; en el reporte original de Spiro se mencionaba que era a partir de 2 mm cuando la frecuencia de metástasis ganglionares se incrementaba; este valor varió entre 1.5 y 6 mm.^{25,32-35} hasta que el metaanálisis de Huang³⁶ (16 estudios y 1,136 pacientes) demostró con nivel de evidencia 1 que a partir de 4 mm la tasa de metástasis ganglionares aumenta; el ET es el FP más importante en CEB en etapas iniciales sin ganglios palpables, el pronóstico es mejor con ET < 4 mm.

Variedad histológica (onco-tipo). Las dos variantes más frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son verrucoso y sarcomatoide;³⁷ el verrucoso es bien diferenciado, con base de sustentación amplia e infiltra en forma de "bordes empujantes", se asocia a lesiones precursoras (leucoplasia) y al VPH, tiene evolución más lenta que su contraparte, el carcinoma epidermoide "típico"; se considera de mejor pronóstico, aunque su radio-sensibilidad es menor,³⁷ su capacidad de enviar metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula, el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a 5 años es de alrededor de 80%, comparada con 50% en carcinoma epidermoide "típico".³⁸ La variedad sarcomatoide es de crecimiento rápido, infiltra en forma difusa los tejidos subyacentes a la mucosa, es altamente linfófilo, tiene mayor facilidad para enviar metástasis a distancia y se asocia a pacientes que son grandes consumidores de tabaco-alcohol; su pronóstico es malo.^{37,38} El oncotipo es el FP más importante para tomar decisiones terapéuticas.³⁸

Márgenes quirúrgicos (MQ). Los MQ insuficientes se dividen en cercanos y positivos; los positivos pueden ser microscópicos y macroscópicos.³⁷ Los MQ positivos

macroscópicamente se deben a mala evaluación clínica y mala decisión terapéutica; son un FP adverso y se asocian a mala evolución oncológica y postoperatoria.

En los MQ cercanos el tumor está a < 0.5 cm del borde entintado sin infiltrarlo, tiene prácticamente el mismo valor que el margen microscópicamente positivo y se asocia a incremento en la recurrencia local y menor supervivencia.^{21,37}

Los MQ positivos incrementan el riesgo de mortalidad 2.5 veces cuando se compara con márgenes negativos; la supervivencia es 39 vs 79% respectivamente; el MQ mínimo debe ser mayor a 3 mm en el análisis histológico final; cada milímetro de margen negativo incrementa el control local; por ello es importante decidir en la evaluación inicial de acuerdo a las características del tumor (oncotipo, sitio, tamaño, subsitios infiltrados) si es posible ofrecer este margen; de no ser así, el paciente es candidato a otra variedad terapéutica antes de la cirugía para mejorar el pronóstico.^{37,38}

Los MQ negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante pero sí identifican pacientes con riesgo de segundo primario, el advenimiento de la evaluación mucosa preoperatoria con quimioluminiscencia y fluorescencia podrían en un futuro facilitar la resección mucosa.³⁹

Mutación de p53. La proteína p53 es el producto del oncogen supresor p53; su expresión ha sido asociada a mal pronóstico y se le considera un factor independiente.

El oncogen p53 es supresor de tumor y está implicado en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis; ante el estrés genotóxico, la tasa de proteína p53 se incrementa conduciendo al ciclo celular a detenerse en la fase G1, lo que permite la reparación celular o la apoptosis. La presencia de un oncogen p53 funcional es necesaria para la apoptosis inducida por la asociación de quimioterapia-radiación, la mutación de este oncogen es un factor de quimio-radio-resistencia.⁴⁰ Se ha demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimiorradiación es menor,⁴¹ además de que la tasa de recurrencia locoregional es mayor comparada con la de los pacientes sin mutación de p53.⁴² Actualmente se trata de identificar a p53 como un predictor de respuesta a la terapia adyuvante que permita seleccionar el tratamiento de acuerdo a su expresión.

Receptor de crecimiento epidérmico (RCE). El RCE o EGFR es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en 80 a 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en mucosas del área de cabeza y cuello; la familia RCE tiene 4 receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2(erb-B2/neu), HER3(erb-B3) y HER-4(erb-B4); cuando el RCE se activa,

estimula la proliferación celular, actúa en la diferenciación celular, inhibe la apoptosis, aumenta la movilidad celular, estimula la angiogénesis; en síntesis, favorece un “fenotipo metastático”.⁴² Ha sido demostrada la asociación entre la sobreexpresión de REC y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia; actualmente la sobreexpresión de REC es considerada un factor pronóstico adverso con valor independiente. La inhibición del receptor RCE por un anticuerpo monoclonal anti-RCE (cetuximab), mejora la respuesta a la radiación; el control local y la supervivencia son dos veces mejores en pacientes tratados con asociación cetuximab-radioterapia comparados con los tratados sólo con radiaciones ionizantes.⁴²

Virus del papiloma humano (VPH). El interés del VPH como factor etiológico en cáncer de cavidad oral y orofaringe data de 1983 cuando se asoció por primera vez la presencia de VPH al carcinoma epidermoide de la orofaringe;⁴³ aproximadamente 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello presentan infección por VPH principalmente 16-18 (alto riesgo).⁴⁴

La infección por VPH ha sido asociada a mejor pronóstico, mayor control y supervivencia más larga comparada con los pacientes sin la presencia del virus; ha sido demostrado también que la mutación de p53 inducida por el VPH es diferente a la causada por los factores etiológicos comunes; este hallazgo asociado al hecho de que probablemente el “campo de cancerización” no se presente en estos pacientes debido a la falta de consumo crónico de alcohol-tabaco son probablemente las causas por las cuales la radio-sensibilidad de los tumores asociados a VPH es mayor y el pronóstico de los pacientes mejor. Se estima que la mortalidad de pacientes con cáncer de orofaringe VPH-negativos disminuye en 50% comparada con los VPH-positivos; actualmente la determinación de VPH debe considerarse rutina en la evaluación inicial y en un futuro inmediato probablemente tenga implicaciones para la decisión terapéutica.

Otros FP moleculares. Ciclina D1. Proteína que controla la progresión a la fase G1, su sobreexpresión se asocia a mayor recurrencia locorregional, presente en 35% de pacientes.

Bcl-2. Proteína antiapoptótica; su sobreexpresión se asocia a mayor radio-respuesta.

STAT 1 y STAT 2. Proteínas asociadas a la regulación del crecimiento celular y angiogénesis; dependen de REC y su sobreexpresión implica pronóstico adverso.

Angiogénesis. La expresión aumentada del VEGF (factor de crecimiento vascular-epidérmico) aumenta la neovascularización tumoral e implica mal pronóstico.

Valor de la TEP-TAC (PET-CT). La tomografía con 18-F-fluorodesoxiglucosa se utiliza como evaluación de pacien-

tes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea en forma inicial o durante su seguimiento oncológico y se ha informado que un SUV > 7 pretratamiento implica alta radio-resistencia (mal pronóstico) y que la disminución significativa del SUV al inicio del tratamiento podría predecir un mayor control locorregional; sin embargo, esta información debe aún ser validada con mayor número de pacientes.⁴⁵

Clasificación RPA. Antes de iniciar el tratamiento de un paciente con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, debemos conocer el riesgo de recaída y de metástasis a distancia para diseñar la mejor estrategia terapéutica, la clasificación RPA (análisis divisorio con método recursivo; por sus siglas en inglés) diseñada por Langendink⁴⁶ es probablemente la forma más práctica de hacerlo; tiene 3 grupos de riesgo:

Grupo 1 (riesgo intermedio): Márgenes quirúrgicos negativos y ganglios sin ruptura capsular ganglionar.

Grupo 2 (alto riesgo): Tumores T1, T2 ó T4 con márgenes cercanos (< 5 mm) o invadidos por neoplasia o con una metástasis ganglionar con ruptura capsular.

Grupo 3 (muy alto riesgo): T3 con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos o con múltiples metástasis ganglionares con ruptura capsular o cualquier T con conglomerados ganglionares metastáticos mayores a 6 cm (N3).

CONCLUSIONES

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente de la cavidad oral, el sitio anatómico que con mayor frecuencia presenta este tumor es la lengua, seguida del piso de la boca y la encía; el riesgo para padecer cáncer bucal es mayor en individuos que consumen alcohol y tabaco, en los que tienen placa dentobacteriana, periodontitis y en aquéllos con infección de VPH con variedades de alto riesgo (16 y 18), este último agente etiológico ha surgido en la última década como el factor más importante en personas menores de 40 años que no fuman ni beben alcohol; en la actualidad, la determinación del VPH por hibridación *in situ* es considerada estándar en la evaluación anatomopatológica de los pacientes con cáncer de la boca.

La posibilidad de control oncológico depende de los factores pronóstico y éstos, a su vez, determinan el tratamiento ideal en cada individuo; no basta, en la actualidad, con la estadificación oncológica: debemos conocer estos factores para ofrecer la mejor alternativa terapéutica.

Los factores pronóstico dependen del individuo y del tumor; los que mayor impacto en la supervivencia y control oncológico tienen son: el estado ganglionar (N), infiltración tumoral alrededor de los ganglios metastáticos (ruptura capsular ganglionar), tamaño, localización y extensión del tumor primario (T), sitio de origen del tumor, profundidad en milímetros de la invasión tumoral (en etapas iniciales),

estado de márgenes quirúrgicos, oncotipo y estado de infección del virus del papiloma humano.

Cada paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de la cavidad oral debe ser evaluado individualmente de acuerdo a sus factores pronóstico con el objeto de ofrecer las mejores alternativas terapéuticas y la secuencia ideal del mismo.

REFERENCIAS

- Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33: 397-9.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 541-50.
- Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head and Neck* 2009; 30: 1-5.
- WHO, Hellenic Cancer Society, International Congress on Oral Cancer, Hellenic Association for the treatment of maxillofacial cancer. *The Crete Declaration on Oral 5. Cancer Prevention 2005. A commitment to action*. WHO. 2005.
- Rezende CP, Ramos MB, Daguila CH, Deditis RA, Rapoport A. Oral health changes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74: 596-600.
- Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007; 29: 779-92.
- Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 8. Epub ahead of print.
- Arduino PG, Carrozo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E et al. Clinical and histopathological independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1570-1579.
- Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent* 2009; 10: 4-5.
- Hashibe M, Jacobs BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2003; 39: 664-671.
- Kantola S, Parikka M, Jokinen K, Hyrynkanfs K, Soini Y, Alho O-P et al. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Canc* 2000; 83: 614-619.
- Shaw RJ, McGlashan G, Woolgar JA, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED et al. Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 356-359.
- Bustos CBE, Gallegos HJF, Hernández HDM. ¿Es necesaria la disección radical de cuello en pacientes con cáncer invasor de lengua sin ganglios palpables? *Cir Gen* 2004; 26(3): 173-176.
- Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J The prognosis effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 323-328.
- Pande P, Soni K, Agarwal S, Mathur M, Skukla NK et al. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol* 2002; 38: 491-499.
- Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Cir* 2006; 74(4): 287-293.
- Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, Point D, Rodríguez J. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity an oropharynx: is there something new? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1914-1920.
- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168(5): 494-8.
- Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extra-capsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 534-7.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944.
- Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. In: Shah JP. Editor. *Cancer of the head and neck*. BC Decker 2001. 1a. Ed. Hamilton. 100-116.
- Montoro JR, Hicz HA, Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74: 861-866.
- Sun GW, Tang EY, Yang XD, Hu QG. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1093-1096.
- Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg* 2009; 79: 19-22.
- Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, Visscher DW, Maddox WA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987; 154: 411-414.
- Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo H, Labastida-Almendaro S, Reséndiz-Colosía JA. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. In: Beauvillain de Montruil CH. Editor. EDK, Paris, Francia 2002: 43-49.
- Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS. Editor. Manual Moderno, México. 2003: 49-66.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952.
- Rewari AN, Haffy BC, Wilson LD, Son YH, Joe JK, Ross DA et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Head and Neck* 2007; 29: 38-46.
- Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; 10: 215-224.
- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, S piro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-350.
- Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of the mouth stage I an II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152: 351-353.
- Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Costa JP, Simoes AL, Matteo MA, Zucoloto S. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 106: 685-95.
- O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, Clifford AR, McNeil EB, Bagia JS et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer-but what thickness? *Head and Neck* 2003; 25: 937-945.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001; 37: 401-18.
- Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115(7): 1489-1497.
- Batsakis JG. Pathology of tumors of the oral cavity. In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg R. Editores. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia W.B. Saunders Company 1999; 1: 632-672.

38. Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Devaney KO. Which is the single most important factor in deciding the management and determining the prognosis of head and neck cancer? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 325-26.
39. Nason RW, Binhamed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 197: 625-629.
40. Cojocariu OM, Huguet F, Lefebvre M, Périé S. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2009; 96: 369-378.
41. Tatemoto Y, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Veta E, Kimura T. Expression of p53 and p21 proteins in oral squamous cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and response to chemoradiotherapy. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 821-830.
42. 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.
43. Syrjanen K, Vayrynen M, Castren O, Mantjarvi R, Pyrhonen S, Yliskoski M. Morphological and immunohistochemical evidence of human papilloma virus (HPV) involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21(4): 261-269.
44. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. Is human papilloma virus (HPV), present in patients with epidermoid head and neck carcinoma a prognostic factor? *Cir Cir* 2010; 78(3): (In Press).
45. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N et al. FDG-PET for prediction of tumor aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head-and-neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1): 63-71.
46. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous-cell head-and-neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005; 104(7): 1408-17.

www.medigraphic.org.mx