



Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral

Gallegos-Hernández JF

Resumen

El tumor maligno más frecuente de la cavidad oral es el carcinoma epidermoide, el sitio anatómico más afectado es la lengua. El cáncer oral ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias, su prevalencia se ha incrementado en el mundo y la distribución epidemiológica tiende al cambio (con incremento importante en mujeres menores de 40 años de edad). Los factores de riesgo son el consumo de tabaco, de alcohol y la asociación de ambos, recientemente el virus del papiloma humano se relacionó como agente etiológico y como marcador de pronóstico. La supervivencia depende de factores de pronóstico, variables que inciden en la evolución que son determinantes del tipo de tratamiento a seguir, éstos pueden ser del propio paciente o del tumor. No existe un solo factor determinante, la conjunción de varios permite identificar el riesgo de muerte por la neoplasia. Los factores relacionados con el paciente son: edad, estado socio-económico, sitio de origen del tumor, la cantidad de tabaco y alcohol consumido y el género. Los asociados con el tumor son: etapa (TNM), espesor tumoral, oncotipo (variedad histológica), márgenes de resección, características ultra-estructurales y moleculares de la neoplasia (mutación p53, expresión de EGFR y la infección del virus del papiloma humano). El pilar fundamental del tratamiento es la cirugía, que permite identificar tres grupos de riesgo; intermedio, alto y muy alto; de ello depende la terapia coadyuvante a seguir.

PALABRAS CLAVE: neoplasia, cáncer oral, epidermoide, factor pronóstico, cavidad oral.

An Orl Mex 2017 July;62(3):197-208.

Clinical and histological factors impacting on prognosis of patients with oral cavity cancer.

Gallegos-Hernández JF

Abstract

Epidermoid carcinoma is the most common within the oral cavity, the tongue is the anatomical site usually affected. Nowadays, epider-

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

Recibido: 14 de agosto 2017

Aceptado: 4 de octubre 2017

Correspondencia

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
gal61@prodigy.net.mx
jfgalh61@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gallegos-Hernández JF. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. An Orl Mex. 2017 jul;62(3):197-208.

moid carcinoma has the sixth place of all neoplasias, its prevalence has increased worldwide and its epidemiologic distribution shows a changeable trend (important increase in women younger than 40 years old). Risk factors are tobacco and alcohol consumption and the association between them; human papilloma virus has also been recently related with this neoplasia as an ethiological agent and prognostic marker. Survival depends on prognostic factors; i.e. variables that affect patient's evolution and which determine the kind of treatment to be followed. They could be from the patient itself or from the tumor. There is not a single determinant factor but all of them together define a patient's risk of death due to this neoplasia. Patients-related factors are: age, socio-economic status, tumor original site, quantity of tobacco and alcohol consumption as well as after treatment addiction, and gender. Tumor-associated factors are: stage (TNM), tumor width, oncotype (epidermoid carcinoma histological variety), surgical resection margins, ultrastructural and molecular features of neoplasia (p53 mutation, epidermal growth factor expression and papilloma virus infection). Thus, surgery becomes an essential element that determines adjuvant therapy to be followed, with three risk groups: intermediate, high and very high.

KEYWORDS: neoplasia; oral cancer; epidermoid; prognostic factor; oral cavity

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

Correspondence

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
gal61@prodigy.net.mx
jfgalh61@gmail.com

FACTOR PRONÓSTICO. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral depende del control oncológico loco-regional, esto es, de la posibilidad de evitar que la neoplasia tenga recurrencia en la cavidad bucal o en el cuello; el control loco-regional, a su vez, repercute en la supervivencia global, es decir, en la posibilidad de que el paciente se cure.

Diversos factores se han relacionado con el control loco-regional, éstos son factores pronóstico y se dividen en relacionados con el paciente y con el tumor. Los factores pronóstico no sólo son importantes para predecir la evolución de un paciente con cáncer de la cavidad oral, con base en ello se adecua y decide el tipo de tratamiento a recibir.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el cáncer de la cavidad oral ocupa actualmente el sexto lugar mundial en frecuencia, seguido por el cáncer orofaríngeo que ocupa el séptimo de todas las neoplasias de la economía,¹ por lo que es importante identificar pacientes con riesgo y realizar escrutinio clínico de la mucosa de la boca con el objetivo de identificar lesiones preneoplásicas. La OMS recomienda el examen oral convencional visual como el mejor método de identificación de estas lesiones en todo paciente con riesgo elevado (consumidores de tabaco, etanol o ambos)² y en los que identifican lesiones de sospecha, realizar quimioluminiscencia y tinción con azul de toluidina o evaluación con luz fluorescente, en caso que esta prueba revele áreas aceto-blancas o de sospecha por alteraciones en la fluorescencia no visibles con la luz blanca, debe descartarse con biopsia la



neoplasia incipiente; el diagnóstico oportuno repercute en el pronóstico de los pacientes.³

El cáncer de la cavidad oral se ha considerado un problema de salud mundial y debido a ello la OMS emitió, con base en los siguientes documentos: *The WHO World Oral Health Report 2003*, *The WHO World Health Report 2004 - Changing History*, *The WHO Technical Report Series No. 916 on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, 2003* y *WHO Framework Convention on Tobacco Control, 2003*, el compromiso mundial de lucha contra esta neoplasia y los factores de riesgo conocidos que la inducen, asentado en el acta conocida como *The Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005. A commitment to action*.⁴

La epidemiología ha cambiado en la última década, si bien los hombres mayores de 40 años son el grupo más afectado por la neoplasia, existe evidencia de nuevos grupos, como mujeres menores de 40 años⁵, en las que se han identificado factores de riesgo que tienen efecto en el pronóstico.

Según la OMS existen tres grupos de riesgo de padecer cáncer de la cavidad bucal:

- a) *Riesgo elevado*: pacientes de 18 a 39 años sin estilo de vida de riesgo.
- b) *Riesgo alto*: 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 antecedente de cáncer de la cavidad oral.

Con lo anterior, deben establecerse políticas de pesquisa diseñadas para cada uno con el objeto de disminuir la tasa de neoplasias avanzadas en

el momento del diagnóstico (70%) y mejorar el control local y, en consecuencia, la supervivencia de los pacientes.

El objetivo de este artículo es mostrar, con base en la evidencia, los factores de pronóstico considerados de importancia e independientes en pacientes con cáncer de la cavidad oral y especificar la importancia en el abordaje diagnóstico-terapéutico.

Factores de pronóstico relacionados con el paciente

El cáncer de la cavidad oral es más frecuente en hombres mayores de 40 años de edad, los factores de riesgo más importantes son: consumo de tabaco (fumado, inhalado o de contacto), alcohol o la asociación de ambos,² tener placa dento-bacteriana, enfermedad periodontal⁶ e infección por virus del papiloma humano (VPH).

Edad

Históricamente se ha reconocido a la edad como un factor pronóstico; en personas menores de 40 años el pronóstico es peor. En general, los pacientes menores de 40 años de edad con cáncer de la cavidad oral no tienen asociación directa de la neoplasia con el consumo de tabaco y alcohol, los factores de riesgo en este grupo están aún en estudio, se ha relacionado a un grupo de ellos con la infección por el VPH.

El valor de la edad como factor pronóstico es discutible, se había considerado que los pacientes menores de 40 años con cáncer de la cavidad oral tenían pronóstico desfavorable; sin embargo, recientemente y con base en el análisis de SEER de 19,681 pacientes, Goldenberg y colaboradores reportaron que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad de manera estadísticamente significativa.⁷

La asociación de diversos factores clínicos, que incluyen edad mayor a 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico, muy probablemente debido a la cronicidad en la intoxicación alcohol-tabaco.⁸

Hace poco se identificó al virus del papiloma humano tipos 16 y 18 (VPH 16-18) como factor de riesgo en pacientes jóvenes,^{4,5,9} sobre todo mujeres, no expuestas a alcohol ni tabaco; a la vez, la asociación de cáncer oral e infección por VPH se ha relacionado con mejor control local, mayor radio-sensibilidad y, en general, mejor pronóstico.

La información existente es controvertida, al parecer existe inestabilidad genómica que tiene importancia como factor de riesgo en población menor a 40 años, a diferencia de los factores conocidos; sin embargo, no se le ha podido asociar con pronóstico independiente etapa por etapa.⁵

Asimismo, en pacientes mayores de 60 años la exposición crónica al tabaco y alcohol y el ataque al estado general hacen que a partir de esta edad el pronóstico sea adverso comparado con el de pacientes menores.^{6,8}

Estado socio-económico

Warnakulasuriya y colaboradores demostraron que en países con nivel socio-económico bajo la frecuencia de cáncer de la cavidad oral es mayor y la posibilidad de tener acceso a tratamiento temprano y adecuado es menor, lo que repercute en el control loco-regional y en la supervivencia.^{8,9} El cáncer de la cavidad oral no sólo es más frecuente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo, sino que la mortalidad que causa la enfermedad es mayor debido a identificación en etapas tardías, recursos terapéuticos limitados y menor acceso al sistema de salud.

Además, el nivel socioeconómico bajo está asociado con mala higiene bucal y mayor consumo de alcohol-tabaco, lo que implica un daño mayor

en la mucosa y múltiples lesiones preneoplásicas en la mucosa bucal (campo de cancerización) y se le ha relacionado con múltiples focos de carcinoma, mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia.^{9,10}

Localización del tumor

Cada uno de los subsitios de la cavidad oral (conformada por los labios, la mucosa yugal, la encía, el trígono retromolar, el piso, la lengua –desde la “V” lingual hasta la punta– y la bóveda palatina) tiene, desde el punto de vista oncológico, un comportamiento diferente; la posibilidad de metástasis ganglionares varía de acuerdo con el sitio de origen del tumor y la facilidad de invasión a estructuras vecinas (hueso y musculatura profunda) depende del lugar donde se origina la neoplasia, esto implica un pronóstico diferente.

La localización del tumor repercute en la supervivencia de manera directamente proporcional a su capacidad para enviar metástasis ganglionares y esta capacidad, a su vez, se relaciona de manera inversamente proporcional a la distancia del sitio del tumor de la lengua oral, por ser el sitio con mayor linfocitosis (mayor capacidad de diseminación por vía linfática); esto es, entre más alejado está el tumor de la lengua, la posibilidad de tener metástasis ganglionares es menor.

Los tumores en el piso de la boca tienen mayor tasa de metástasis ganglionares que los de la encía y éstos, a su vez, son más linfocíticos que los de la encía, la mucosa yugal y así sucesivamente; los originados en el paladar duro, en general, son los que menos ganglios metastásicos muestran al momento del diagnóstico, lo que implica mejor pronóstico que los originados en la lengua.

Los tumores originados en los labios, tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico más parecido al de las neoplasias de células escamosas de la piel y



principalmente se asocian con la insolación; por esto, el labio se considera un “subsitio” diferente de la cavidad oral; su asociación con metástasis ganglionares en el cuello es menor y depende del tamaño del tumor. Cuando los carcinomas epidermoides originados en el labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el sulcus inferior, ósea mandibular o en todo el espesor del labio (por un lado piel y por el otro mucosa oral), el pronóstico es similar al de los originados dentro de la cavidad bucal.

En general, el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua es peor que el de los carcinomas originados en la mucosa de la cavidad oral, fenómeno principalmente relacionado con mayor metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales;¹¹ sin embargo, en enfermedad loco-regional avanzada, con metástasis ganglionares cervicales múltiples (> N2a), el subsitio poco importa y el factor pronóstico más importante es la etapa *per se*.^{12,13}

Tabaquismo

El consumo de tabaco tiene un papel importante en la causa y pronóstico del cáncer de la cavidad oral; el consumo de tabaco de una o más cajetillas al día se asocia con 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 después del tratamiento de un carcinoma epidermoide de la boca se asocia con mayor tasa de recaídas y menor supervivencia; por ello debe estimularse al paciente a suspender el hábito tabáquico con objetivo profiláctico y para mejorar el pronóstico.^{14,15}

Alcoholismo

El consumo de alcohol después del diagnóstico de cáncer de la boca o durante el control pos-

tratamiento es un factor pronóstico desfavorable, aunque su importancia es menos clara que la del tabaco; se debe conminar a los pacientes a evitar el consumo de alcohol, principalmente cerveza y destilados claros, durante la fase posterior al tratamiento con el objetivo de disminuir la tasa de recaídas locales.^{14,16}

Género

El género ha cobrado importancia como factor pronóstico en el cáncer de boca, dado el incremento de la prevalencia en mujeres, sobre todo en quienes no fuman ni consumen alcohol, probablemente relacionado con el VPH. Parece ser que en este grupo el pronóstico es mejor al compararse con pacientes fumadores-bebedores masculinos; aún no queda claro si es por el género o por la existencia del VPH. En mujeres con consumo de tabaco y alcohol, el pronóstico es similar al de los varones.¹⁷

Factores de pronóstico asociados con el tumor

Los factores reportados más importantes son: metástasis ganglionares cervicales al diagnóstico (N), el tamaño y extensión del tumor (T), la profundidad (espesor o grosor tumoral por debajo de la mucosa que le da origen), los pacientes en etapas iniciales (T1-2) y la expresión de p53.

Estado ganglionar (N)

Es probablemente el factor más importante en cáncer de cabeza y cuello y en particular en la cavidad oral. La supervivencia a cinco años en pacientes con carcinoma epidermoide de lengua sin ganglios positivos es de 90% y cae a 50% ante uno o más ganglios metastásicos.¹⁸ El pronóstico está determinado por la existencia de ganglios positivos, el sitio o nivel afectado, el número de metástasis y la invasión extracapsular ganglionar. En tumores de la cavidad oral los niveles de primer relevo son I, II y III (submaxi-

lar, yugular superior y yugular medio), cuando las metástasis se encuentran en nivel IV o V el pronóstico es peor y la tasa de recurrencia es mayor comparada con la de los pacientes con metástasis contenidas en niveles I, II y III.¹⁸ Los pacientes con tres o más ganglios metastásicos se consideran en riesgo alto y la posibilidad de recurrencia cervical es mayor.¹⁸

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos periganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, repercute negativamente en el pronóstico del paciente con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, e implica mayor posibilidad de recurrencia regional;¹⁹ los pacientes con un solo ganglio metastásico, pero con invasión extracapsular deben considerarse en riesgo alto de recurrencia y aptos para recibir tratamiento coadyuvante.²⁰

La existencia de ganglios metastásicos cervicales depende del sitio de origen del tumor, del tamaño, etapa inicial y profundidad de invasión; en pacientes con cáncer de lengua y piso de la boca sin ganglios palpables la posibilidad de tener metástasis ganglionares ocultas es de 35%, lo que justifica el tratamiento cervical para incrementar el control regional y mejorar el pronóstico; la falta de tratamiento cervical aun en etapas iniciales es un factor pronóstico adverso que incrementa la tasa de recurrencia al cuello; aproximadamente 20% de las recurrencias son aptas para someterse a algún tipo de rescate.^{13,21-23} De tal manera que el tratamiento del tumor primario y de las posibles metástasis ganglionares al inicio del tratamiento es un factor pronóstico fundamental.

En etapas iniciales T1-2, N0 el sitio más frecuente de metástasis ganglionares ocultas es la región supraomohioidea (niveles I a III), la disección de estos tres niveles ofrece información del pronóstico, selecciona pacientes en riesgo alto aptos para

recibir tratamientos combinados coadyuvantes y mejora el pronóstico cuando se compara con pacientes sin tratamiento electivo del cuello; la disección supraomohioidea debe efectuarse siempre en el tratamiento de los pacientes con cáncer de la cavidad oral.

Tamaño y extensión del tumor (T)

La magnitud del efecto en el pronóstico dependerá del tamaño y extensión del tumor. El tamaño del tumor primario tiene relación directamente proporcional con la existencia de ganglios cervicales metastásicos; los tumores clasificados T3-4 tienen hasta 70% de metástasis ganglionares en cáncer de lengua y piso de la boca.

El pronóstico empeora ante la invasión a estructuras adyacentes y a cuál estructura, por ejemplo, en la infiltración hacia la base de la lengua el pronóstico es peor comparado con la invasión mandibular,^{24,25} o ante pacientes con tumores limitados a la cavidad bucal,²⁶ por ello, en la evaluación inicial debe precisarse el tamaño del tumor, el sitio y extensión infiltrada. Los tumores originados en el triángulo retromolar o el tercio posterior de la lengua cercanos a la "V lingual" no necesitan ser grandes para infiltrar o ensombrecer el pronóstico, los tumores de sólo 2 a 3 cm en estas regiones pueden disminuir la supervivencia a 50% a cinco años, a diferencia de los pacientes con neoplasias con el mismo tamaño, pero localizadas en la punta o bordes linguales, en los que la supervivencia es de alrededor de 70% a cinco años.

Los tumores originados en el triángulo retromolar pueden infiltrar incipientemente el pilar amigdalino anterior y diseminarse a la región intermaxilar, al ligamento pterigomaxilar y al músculo pterigoideo interno, clínicamente se traduce en trismo y empeora el pronóstico por la gran dificultad para obtener suficientes márgenes de resección libres; 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, también infiltrar la apófisis pterigoides y descender a la hipofaringe y el esfínter esofágico superior, lo que afecta seriamente el abordaje quirúrgico; es importante tomar en cuenta estos aspectos en la evaluación pretratamiento para disminuir la posibilidad de cirugía insuficiente y, en consecuencia, de recurrencia loco-regional que implica mal pronóstico.²⁷

El tamaño tumoral se asocia con la existencia de márgenes positivos o cercanos al límite quirúrgico cuando se decide tratamiento quirúrgico inicial que son, sin duda, un factor de pronóstico adverso y repercuten directamente y de manera negativa en la recurrencia local; la radioterapia posterior no necesariamente hace que este pronóstico adverso desaparezca, los pacientes se consideran en riesgo alto y son aptos para recibir tratamiento de quimio-radioterapia coadyuvante, tratamiento único que hasta la fecha ha demostrado mejoría en el control loco-regional.^{20,28-30}

Espesor tumoral (profundidad de invasión)

Reportado por Spiro y colaboradores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center³¹ hace más de 20 años, el grosor tumoral se ha asociado consistentemente con el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral; a mayor espesor tumoral en pacientes en etapas iniciales (T1-2) el pronóstico es peor debido a mayor frecuencia de recurrencia local y metástasis ganglionares.

El grosor tumoral exacto a partir del cual el pronóstico se ensombrece ha sido tema de discusión; se mencionaba que a partir de 2 mm la frecuencia de metástasis ganglionares se incrementaba y en menores era nula; los informes posteriores³² mencionan diferentes grosores relacionados con incremento en la frecuencia de metástasis ganglionares y el espesor tumoral varió como

factor pronóstico entre 1.5 y 6 mm,^{25,32-35} en la actualidad, existe nivel de evidencia 1 gracias al metanálisis realizado por Huang,³⁶ que incluye 16 estudios y 1136 pacientes, y concluye que a partir de 4 mm de espesor tumoral la tasa de metástasis ganglionares cervicales se incrementa y el pronóstico empeora.

En pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral en etapas iniciales sin ganglios palpables, el grosor tumoral es el factor pronóstico más importante; la supervivencia es mayor cuando el grosor tumoral es menor a 4 mm, medido con micrómetro.

Variedad histológica (oncotipo)

Las dos variantes más frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son el carcinoma verrucoso y el carcinoma sarcomatoide,³⁷ si bien la etapa (TNM) es el factor pronóstico más importante, el tipo histológico participa en la evolución de los pacientes; el carcinoma verrucoso suele ser bien diferenciado, de base de sustentación amplia e infiltra en forma de “bordes empujantes”, se asocia con lesiones precursoras, como la leucoplasia y con la existencia del virus del papiloma humano, tiene evolución más lenta, por lo que se considera de mejor pronóstico, aunque su radio-sensibilidad es menor,³⁷ la capacidad de producir metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula, el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a cinco años es de alrededor de 80% comparada con 50% en el carcinoma epidermoide “típico”.³⁸

La variedad sarcomatoide es de crecimiento rápido, infiltra de manera difusa los tejidos subyacentes a la mucosa, es altamente linfófila, tiene mayor facilidad para producir metástasis a distancia y se asocia con consumo alto de tabaco-alcohol; su pronóstico es malo comparado con el del carcinoma epidermoide “típico”.^{37,38}

El oncotipo o variedad histológica del carcinoma epidermoide de la cavidad oral en particular y del área de cabeza y cuello en general es el factor pronóstico más importante para tomar decisiones terapéuticas.³⁸

Márgenes quirúrgicos

Los márgenes quirúrgicos insuficientes se dividen en cercanos o estrechos y positivos. Los positivos pueden serlo microscópicos y macroscópicos.³⁷ Los márgenes quirúrgicos positivos macroscópicos se deben, en general, a una mala evaluación clínica, decisión terapéutica o ambas; tienen efecto adverso en el pronóstico y se asocian con mala evolución oncológica y posoperatoria.

Los márgenes cercanos son aquéllos en que la línea celular neoplásica se encuentra a menos de 0.5 cm sin estar en el borde entintado, tiene prácticamente el mismo valor que el margen microscópico positivo y se asocia con incremento en la recurrencia local y menor supervivencia.^{21,37} Los pacientes que tienen este tipo de márgenes deben considerarse en riesgo alto y aptos para recibir tratamiento coadyuvante combinando quimioterapia con radioterapia.^{20,28}

Los márgenes quirúrgicos positivos incrementan el riesgo de mortalidad hasta 2.5 veces vs márgenes negativos; la supervivencia cae 39% a cinco años vs 79% en pacientes con márgenes negativos, el margen quirúrgico 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 con las características del tumor (oncotipo, sitio, tamaño, subsitios infiltrados) si es posible ofrecer este margen, de no ser así el paciente es apto para someterse a otra variedad terapéutica antes de la cirugía con el objetivo de mejorar el pronóstico.^{37,38}

Los pacientes con márgenes negativos a neoplasia pero positivos a displasia severa no se consideran aptos para someterse a tratamiento coadyuvante por este solo hecho si son sujetos en riesgo de padecer segundos primarios o recurrencia local, por lo que deben someterse a un seguimiento más estrecho para la detección temprana secundaria.³⁹ La existencia de cambios displásicos identifica pacientes con “campo de cancerización” secundario a intoxicación crónica con tabaco y alcohol. El advenimiento de la evaluación mucosa preoperatoria con quimioluminiscencia y fluorescencia podría en un futuro ayudar a tener idea antes de la resección del sitio de sección quirúrgica sobre la mucosa de la cavidad oral.³⁹⁻⁴¹

Mutación de p53

La proteína p53 es producto del oncogén supresor p53; su expresión se ha asociado con mal pronóstico y se le considera un factor independiente.

El oncogén p53 supresor de tumor 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 existencia de un oncogén p53 funcional es necesaria para la apoptosis inducida por la asociación de quimioterapia-radiación, la mutación de este oncogén es un factor de quimio-radio-resistencia.⁴² Se ha demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimio-radiación es menor,⁴³ además de que la tasa de recurrencia loco-regional es mayor comparada con la de los pacientes sin mutación de p53.⁴² En la actualidad se trata de identificar a p53 como un predictor de respuesta al tratamiento coadyuvante que permita seleccionar a los pacientes, de acuerdo con su expresión, a



tratamiento inicial quirúrgico o con asociación de quimioterapia y radioterapia.

Receptor de crecimiento epidérmico (RCE)

El RCE o EGFR (por sus siglas en inglés) es una proteína transmembrana que sobreexpresa en 80 a 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en las mucosas del área de cabeza y cuello; la familia RCE tiene cuatro receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2(erb-B2/neu), HER3(erb-B3) y HER-4(erb-B4); cuando el receptor de crecimiento epidérmico 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 metastásico”.⁴²

Se ha demostrado la asociación entre la sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia, la sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico se considera un factor de pronóstico adverso con valor independiente.⁴⁴

La inhibición del receptor de crecimiento epidérmico 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.⁴⁵

Virus del papiloma humano (VPH)

El interés en el VPH como factor etiológico en cáncer de la cavidad oral y la orofaringe data de 1983 cuando se asoció por primera vez la existencia de VPH con el carcinoma epidermoide de la orofaringe,⁴⁶ aproximadamente 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en la mucosas de la cabeza y el cuello muestran

infección por VPH principalmente de los subgrupos de alto riesgo (16 y 18);^{47,48} las personas con carcinoma asociado con VPH suelen ser más jóvenes y generalmente la intoxicación por alcohol o tabaco no es tan importante.

La presencia de VPH se ha asociado con mejor pronóstico, mayor control y supervivencia más larga comparada con los pacientes sin el virus; se ha demostrado también que la mutación de p53 inducida por el VPH es diferente a la causada por los factores etiológicos comunes; este hallazgo asociado con el hecho de que probablemente el “campo de cancerización” no se observe en estos pacientes debido a la falta de consumo de alcohol-tabaco por largo tiempo son probablemente las causas por las que la radio-sensibilidad de los tumores asociados con VPH es mayor y el pronóstico de los pacientes es mejor.⁴² Se estima que la mortalidad de los pacientes con cáncer de orofaringe asociado con VPH disminuye en 50% comparada con los VPH-negativos; en la actualidad la determinación de VPH debe considerarse de rutina en la evaluación de estos pacientes y en un futuro inmediato probablemente tenga implicaciones para la decisión terapéutica.

Otros factores de pronóstico moleculares

Ciclina D1. Es una proteína que controla la progresión a la fase G1 del ciclo celular, su sobreexpresión se ha asociado con mayor tasa de recurrencia loco-regional y se expresa en 35% de los pacientes.

Bcl-2. Proteína antiapoptósica; su sobreexpresión paradójicamente se asocia con la tasa de respuesta a radioterapia.

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

Angiogénesis. La expresión aumentada del VEGF (factor de crecimiento vascular-epidérmico) aumenta la neo-angiogénesis tumoral e implica mal pronóstico por mayor tasa de recaída loco-regional.

Valor de la tomografía computada con emisión de positrones

La tomografía con 18-F-fluorodesoxiglucosa se utiliza en la evaluación de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea de manera inicial o durante su seguimiento oncológico y se ha informado que un valor estándar de captación (SUV por sus siglas en inglés) superior a 7 en el estudio pretratamiento implica alta radio-resistencia (mal pronóstico) y la disminución significativa del SUV al inicio del tratamiento podría predecir mayor control loco-regional de la neoplasia; sin embargo, esta información aún debe validarse con mayor número de pacientes.⁴⁹

Clasificación RPA

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes con carcinoma epidermoide originado en las mucosas de la cavidad oral-orofaringe en particular, y de cabeza y cuello en general, debe evaluarse el riesgo de recaída y metástasis a distancia, con base en ello debe diseñarse la mejor estrategia terapéutica que ofrezca posibilidad de control y supervivencia; la clasificación RPA diseñada por Langendijk⁵⁰ es probablemente la forma más práctica de conocer el riesgo, aunque aún debe evaluarse con mayor número de pacientes; esta clasificación divide a los pacientes en tres grupos con riesgo de menor a mayor:

Grupo 1 (riesgo intermedio): pacientes con resección completa y márgenes negativos sin ruptura capsular ganglionar.

Grupo 2 (riesgo alto): tumores clasificados T1, 2 o 4 con márgenes próximos o invadidos por

neoplasia o con metástasis ganglionar con ruptura capsular.

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

CONCLUSIONES

El carcinoma epidermoide como neoplasia de la cavidad oral es más frecuente en la lengua, el piso de la boca y la encía; el riesgo de padecer cáncer oral se eleva en individuos que consumen alcohol-tabaco, con placa dento-bacteriana, periodontitis y con infección de VPH con tipos de alto riesgo (16 y 18), causa más importante en personas menores de 40 años sin otros factores de riesgo; en la actualidad la determinación del VPH por hibridación *in situ* es el patrón de referencia en la evaluación anatomopatológica de los pacientes con cáncer oral.

La posibilidad de control oncológico depende de los factores de pronóstico que determinan el tratamiento ideal en cada individuo; no basta con la estadificación oncológica, deben conocerse todos los factores para ofrecer la mejor alternativa terapéutica.

REFERENCIAS

1. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:397-9.
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, 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.
3. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck* 2009;30:1:5.
4. 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.



5. Rezende CP, Ramos MB, Daguila CH, Dedivitis RA, Rapoport A. Oral health changes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:596-600.
6. Gillison, M. L. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29:779-92.
7. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2009 Apr 8. Epub ahead of print.
8. Arduino PG, Carrozo M, Chiecchio A, 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.
9. Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent* 2009;10:4-5.
10. 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.
11. Kantola S, Parikka M, Jokinen K, et al. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Canc* 2000;83:614-619.
12. Shaw RJ, McGlashan G, Woolgar JA, et al. Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:356-359.
13. Bustos-Colmenares BE, Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM ¿Es necesaria la disección radical de cuello en pacientes con cáncer invasor de lengua sin ganglios palpables? *Cir Gen* 2004;26(3):173-176.
14. 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.
15. Pande P, Soni K, Agarwal S, et al. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol* 2002;38:491-499.
16. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Cir* 2006;74(4):287-293.
17. 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.
18. 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.
19. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985;111:534-7.
20. 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.
21. Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. En: Shah JP. Editor. *Cancer of the head and neck*. 1st ed. BC Decker Hamilton 2001;100-116.
22. Montoro JR, Hicz HA, Souza L, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:861-866.
23. Sun GW, Tang EY, Yang XD, Hu QG. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009;20:1093-1096.
24. 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.
25. 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.
26. Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo H, Labastida-Almendaro S, Reséndiz-Colosía JA Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillain de Montruil CH. Editor. París: EDK, 2002;43-49.
27. Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS, editor. México: Manual Moderno, 2003;49-66.
28. Bernier J, Dommenege 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.
29. Rewari AN, Haffy BG, Wilson LD, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Head Neck* 2007;29:38-46.
30. 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.
31. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro 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.
32. 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.
33. 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.
34. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer-but what thickness? *Head Neck* 2003;25:937-945.
35. 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.
36. 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 Apr 1;115(7):1489-1497.
37. Batsakis JG. Pathology of tumors of the oral cavity. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg R, editors. *Comprehensive management of head and neck tumors. Volume 1*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999;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, Sandor 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. Huber MA. Assessment of the VELscope an adjunctive examination tool. *Tex Dent J* 2009;126:528-535.
 41. Gallegos-Hernández JF, Partida O, Ortiz-Maldonado AL, Minauro-Muñoz GG, Hernández-San Juan M, Arias-Ceballos H y cols. Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua. *Gac Med Oncol* 2015;15:66-69.
 42. Cojocariu OM, Huguet F, Lefebvre M, Périé S Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2009;96:369-378.
 43. 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 chemo-radiotherapy. *Pathol Res Pract* 1998;194:821-830.
 44. Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head-and-neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res* 2002;8:885-892.
 45. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head-and-neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
 46. Syrjanen K, Vayrynen M, Castren O, Mantyjarvi R, Pyyrhonen 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.
 47. Gallegos HJF, Hernández HDM, Flores-DR, Apresa GT, Minauro MG, Arias CH. Frequency and types of human papilloma-virus in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 (Supl):160.
 48. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernandez DM, Gallegos-Hernández JF. Is human papilloma virus (HPV), present in patients with epidermoid head and neck carcinoma a prognostic factor? *Cir Cir* 2010;78:221-228.
 49. 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.
 50. 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.