

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"DR ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA**

Factores pronósticos del cáncer bucal. Revisión bibliográfica

Prognostic factors for oral cancer. Literature review

Yonier Torres Morales^I, Odalys Rodríguez Martín^{II}, Rolando Herrera Paradelo^{III}, Dinora García Martín^{IV}, Gianni Jesús Burgos Reyes^V, Ramón Mesa Gómez^{VI}.

RESUMEN

Introducción: en Cuba el cáncer es la primera causa de muerte desde el año 2012; el cáncer bucal está entre los diez tipos más comunes, con incidencia y mortalidad crecientes. Varios factores pronósticos pueden influir sobre la supervivencia de los pacientes a la enfermedad, de ahí la importancia de que los especialistas se mantengan actualizados al respecto.

Objetivo: describir los principales factores pronósticos en la evolución del cáncer bucal y los estudios recientes que demuestran que su identificación, unida a la actuación oportuna sobre ellos, pueden favorecer la supervivencia de los pacientes.

Método: se realizó una revisión de la bibliografía sobre el tema en diferentes bases de datos nacionales y extranjeras disponibles en Internet, que abarcó los últimos cinco años, en español e inglés, y con el auxilio de descriptores como palabras clave. A partir de los artículos seleccionados se elaboró una reseña acerca del tema.

Desarrollo: pronóstico es la predicción de las probables consecuencias de una enfermedad, basada en las condiciones individuales del paciente y en el curso usual de la dolencia (visto previamente en situaciones similares). El pronóstico del paciente con cáncer bucal depende del control oncológico locoregional, que abarca diversos factores pronósticos relacionados con el enfermo y con el tumor.

Conclusiones: tanto los factores relacionados al paciente (edad, sexo, hábitos tóxicos) como los relacionados al tumor (estado ganglionar, variedad histológica, tamaño, entre otros) permiten al especialista escoger las mejores alternativas de tratamiento y la secuencia ideal del mismo así como predecir la posible evolución de la enfermedad.

Palabras clave: NEOPLASIAS DE LA BOCA/diagnóstico, NEOPLASIAS DE CABEZA Y CUELLO/diagnóstico, PRONÓSTICO, LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: in Cuba cancer is the leading cause of death since 2012; oral cancer is among the ten most common types, with increasing incidence and mortality. Several prognostic factors can influence the survival of patients to the disease, hence the importance of specialists stay updated about it.

Objective: to describe the main prognostic factors in the development of oral cancer and recent studies showing that identification, coupled with timely action on them, may favor the survival of patients.

Method: a literature review was carried out on the subject in different domestic and foreign bases of data available on the Internet, covering the last five years, in Spanish and English, and with the help of descriptors such as keywords. A review on the subject was elaborated from the selected items.

Development: prognosis is the prediction of the likely consequences of a disease, based on individual patient conditions and in the usual course of the disease (previously seen in similar situations). The prognosis of patients with oral cancer depends on the cancer locoregional control, covering various prognostic factors related to the patient and the tumor.

Conclusions: both factors related to the patient (age, sex, toxic habits) as related to tumor (nodal status, histological type, size, etc.) allow the specialist to choose the best treatment alternatives and the ideal sequence of the same and predict the possible evolution of the disease.

Keywords: MOUTH NEOPLASMS/diagnosis, HEAD AND NECK NEOPLASMS/diagnosis,

PROGNOSIS, REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

- I. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Máster en Urgencias Estomatológicas. Especialista de II Grado en Bioestadística. Doctora en Estomatología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas. Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Licenciada en Gestión de Información en Salud. Profesor Instructor. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- V. Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- VI. Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Doctor en Estomatología. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

En Cuba el cáncer es la primera causa de muerte desde el año 2012 (hasta entonces la habían sido las enfermedades cardiovasculares); cambiar este panorama supone un reto para el Sistema Nacional de Salud Pública cubano⁽¹⁾.

Entre todos los tipos de cáncer, el bucal es la sexta causa de muerte más frecuente en el mundo y en Cuba el cáncer bucal está entre los diez tipos más comunes, con incidencia y mortalidad crecientes, según datos del Anuario Estadístico de Salud 2014⁽²⁾.

El cáncer bucal tiene una etiología multifactorial y muchos de los factores de riesgo han sido extensamente estudiados, entre ellos el consumo de tabaco y alcohol⁽³⁾; sin embargo, se conoce que varios factores pronósticos pueden influir sobre la supervivencia de los pacientes a la enfermedad, de ahí la importancia de que los especialistas se mantengan actualizados al respecto y que el objetivo del presente trabajo sea describir los principales factores pronósticos en la evolución del cáncer bucal y los estudios recientes que demuestran que su identificación, unida a la actuación oportuna sobre ellos, pueden favorecer la supervivencia de los pacientes.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la bibliografía sobre el tema en diferentes bases de datos nacionales y extranjeras disponibles en Internet (PubMed, Medline, LILACS, CUMED, Dynamed Plus y ClinicalKey) así como mediante el buscador Google Académico, que abarcó los últimos cinco años, en español e inglés, y con el auxilio de descriptores como palabras clave. A partir de los artículos seleccionados se elaboró una reseña acerca del tema.

DESARROLLO

Pronóstico es la predicción de las probables consecuencias de una enfermedad, basada en las condiciones individuales del paciente y en el curso usual de la dolencia (visto previamente en situaciones similares); consiste esencialmente en la previsión del surgimiento, carácter del desarrollo y término de una enfermedad⁽⁴⁾.

Este ejercicio de predicción del curso futuro de una dolencia, sus resultados y su frecuencia, es común en la práctica médica y es determinante tanto para tomar la decisión de tratar a un paciente como para definir el tipo de tratamiento, reducir la ansiedad del enfermo y promover determinadas conductas que favorezcan su supervivencia⁽⁴⁾.

A este respecto Gallegos Hernández y cols. opinan que el pronóstico de los pacientes con cáncer bucal depende del control oncológico locorregional y la vinculación –con éste– de diversos factores pronósticos (FP), relacionados tanto con el paciente como con el tumor. A partir de los FP se puede decidir el tratamiento adecuado y predecir la evolución del paciente⁽⁵⁾.

Factores pronósticos relacionados con el paciente

Los más importantes por su influencia son la edad del paciente, su estado socioeconómico, la localización del tumor, sexo, y hábitos tóxicos (consumo de alcohol y tabaco)⁽⁵⁾. Cada uno de estos factores influye de forma diferente en la progresión de la enfermedad.

En la edad como factor pronóstico se reconocen tres grupos de riesgo, con características definidas:

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

La edad es un factor pronóstico importante, determinado por la alta prevalencia de fumadores y bebedores de alcohol que, en su mayoría, pasan de los 40 años de edad; en el estudio de Pérez Camargo y cols., que incluyó 99 pacientes con cáncer de la cavidad oral, la media de edad fue de 61,2 años (entre 34 y 94 años) y la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino, lo que indica que éste es también un factor pronóstico muy relacionado con la enfermedad⁽⁶⁾. En el estudio de Zhang la media de edad fue de 50 años⁽⁷⁾.

La caracterización de un grupo de pacientes hecha por Qaisi y cols. para determinar si había algún factor de riesgo asociado a la enfermedad consistió en una revisión retrospectiva de 1 478 pacientes con cáncer de la cavidad bucal tratados en el Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Universidad de Maryland, en el período de noviembre de 1989 a febrero de 2013; la edad media fue de 63,3 años⁽⁸⁾ y, aunque el estudio se centraba en otras variables, los autores se concentraron en demostrar que la edad era un factor pronóstico importante.

En consonancia con ellos, Goldenberg y cols., tras analizar 19 681 pacientes, reportaron que la supervivencia es más elevada en pacientes menores de 45 años de edad; a partir de este resultado estadísticamente significativo, concluyeron que la asociación de diversos factores, incluyendo la edad mayor de 70 años, han mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con cáncer de la cavidad bucal, muy probablemente por el tiempo de intoxicación con alcohol y tabaco, que es un factor de riesgo de la enfermedad⁽⁹⁾.

Por otra parte, el sexo ha cobrado importancia como FP en el cáncer de cavidad oral; se registra una alta prevalencia de esta neoplasia en pacientes de sexo femenino, sobre todo en mujeres no fumadoras y que no consumen alcohol⁽⁸⁾. Tanto Girod, como Qaisi y cols. atribuyen esta situación a la presencia del virus del papiloma humano (VPH); no obstante, en este grupo el pronóstico es mejor cuando se le compara con pacientes fumadores y bebedores masculinos, pero no queda claro si es por el sexo en sí o la presencia del VPH^(8,10). En mujeres fumadoras y consumidoras de alcohol el pronóstico es similar al de su contraparte masculina⁽¹⁰⁾.

El Registro Central del Cáncer de Corea diagnosticó 10 282 pacientes con cáncer de la cavidad bucal y evaluó la edad y el sexo; la mayoría de los pacientes tenían más de 40 años, y la frecuencia de aparición de la enfermedad aumentó en las mujeres, mientras que se estabilizó o disminuyó en los hombres⁽¹¹⁾.

Sobre el estado socioeconómico de los pacientes Gallegos Hernández y cols. plantean que en los países con bajo nivel económico la frecuencia de presentación del cáncer bucal es mayor, a la par que las posibilidades de los pacientes de acceder a tratamientos adecuados y oportunos son menores; esto repercute en el control regional y en la supervivencia de los pacientes⁽⁵⁾. En el caso específico de Cuba, que cuenta con un sistema de salud gratuito y desarrolla el Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Bucal, este factor no influye.

El consumo de tabaco es un FP que se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad⁽¹²⁾. La nicotina está implicada en la susceptibilidad genética al cáncer del cuello y la cabeza; el consumo de tabaco masticado (muy frecuente en países asiáticos)⁽¹³⁾, y sus modernas variantes sin humo (en forma de chicles o pastillas) provoca lesiones continuas del tejido de soporte y de protección de la boca por el efecto de la nitrosamina que contienen estos productos; aunque se considera

que estas formas de presentación del tabaco no son dañinas porque no generan humo, tienen efectos nocivos sobre la salud de sus consumidores al favorecer el desarrollo del cáncer oral en sus variantes localizadas de lengua, mejillas y laringe, así como de leucoplasia de la mucosa oral⁽¹⁴⁾.

La nicotina induce el crecimiento celular y la apoptosis que señalan el camino activado en células cancerosas orales⁽¹⁵⁾. Además de la nicotina, el tabaco contiene substancias como N-nitrosamina, N-nitrosonornicotina, 4(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona, a las que se atribuye el origen de procesos premalignos y malignos en la cavidad bucal⁽¹⁶⁾; la absorción de productos químicos tóxicos y carcinógenos propios del tabaco, y otros ingredientes añadidos, incide en la aparición del cáncer, sobre todo el de la cavidad bucal⁽¹⁸⁾.

El consumo de alcohol con posterioridad al diagnóstico de cáncer bucal es un factor pronóstico desfavorable, aunque su importancia es menos clara con respecto al consumo de tabaco en pacientes ya diagnosticados; es importante que los pacientes diagnosticados y en seguimiento se abstengan de consumir alcohol para evitar recaídas⁽⁶⁾; está demostrado que la metabolización del alcohol interviene en la carcinogénesis⁽¹⁸⁾.

La localización del tumor tiene un impacto directo sobre la supervivencia del paciente, directamente proporcional a su capacidad para provocar metástasis ganglionares, y esta capacidad a su vez se relaciona en forma inversamente proporcional a la distancia del tumor a la lengua (a mayor distancia del tumor de la lengua, menor es la posibilidad de metástasis ganglionares); los tumores del piso de la boca provocan más metástasis que los de la encía, y éstos más que los de la mucosa yugal. Los tumores originados en los labios (tanto en la porción del bermellón como en la 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 el labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el *sulcus* inferior, infiltración ósea mandibular o en todo el espesor del labio (que incluye piel y mucosa oral), el pronóstico es similar al de los originados en la boca^(5,6).

Varios autores mencionan entre los FP relacionados con el paciente el estado inmunológico y nutricional, por su influencia sobre el desarrollo tumoral (tamaño del tumor, etapa, expresión oncogénica y afección ganglionar)⁽¹⁹⁻²¹⁾, pero obviamente el factor más importante en el pronóstico del cáncer bucal es el diagnóstico oportuno y éste se dificulta por el considerable tiempo que media entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo de los pacientes⁽²¹⁾.

A este respecto es importante que tanto médicos como estomatólogos hagan énfasis en el diagnóstico temprano de las neoplasias bucales para mejorar el pronóstico de los enfermos^(22,23), puesto que si el cáncer se detecta a tiempo, antes de que se haya diseminado a otros tejidos, casi 90 % de los casos son curables. Sin embargo, en la actualidad, más de la mitad de los tumores orales que se detectan ya se han propagado (la mayoría se ha diseminado a la garganta o el cuello)⁽²³⁾.

Aunque es en la Atención Primaria de Salud (APS) donde se realiza la pesquisa de los casos y la labor preventiva con los pacientes, se pudiera trabajar desde la Atención Secundaria de Salud (ASS) en su concientización sobre la influencia del hábito de fumar, el consumo de alcohol y el estilo de vida en el pronóstico de la enfermedad.

Factores pronósticos relacionados con el tumor

El estado ganglionar se considera el FP más importante en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en general y, en particular, de la cavidad oral⁽²⁴⁾. La supervivencia a los cinco años de pacientes con carcinoma epidermoide de lengua sin ganglios metastásicos (ggM) es 90 %, mientras que llega a 50 % cuando hay uno o más ganglios con metastásicos⁽⁴⁾. 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 o V en pacientes con cáncer de cabeza y cuello incrementa la recurrencia regional. Pacientes con tres o más ggM tienen pronóstico adverso, considerado de alto riesgo^(9,24). Para Atula y cols. la presencia de metástasis ganglionar es el factor pronóstico adverso más importante en el cáncer de cabeza y

cuello⁽²⁵⁾.

El carcinoma oral de células escamosas es maligno y tradicionalmente ha sido difícil tratarlo^(24,9), aunque existen pruebas que sugieren que la invasión perineural pudiera afectar a la hora de tomar decisiones de tratamiento porque, a pesar de su importancia como un indicador pronóstico, los estudios experimentales para explorar los mecanismos moleculares responsables de infiltración están limitados⁽²⁶⁾. Yu y cols. consideran que la invasión perineural es el indicador de peor pronóstico; en el análisis del factor de crecimiento del nervio se encontró que la inmunoreactividad se relaciona con la existencia de infiltración perineural y metástasis nodular, por tanto la inmunoreactividad del factor de crecimiento del nervio del carcinoma oral revelado por biopsia diagnóstica requiere enfoques terapéuticos alternativos⁽²⁷⁾.

La magnitud del impacto en el pronóstico de los tumores de la cavidad oral depende del tamaño del tumor y las estructuras vecinas que infiltre; el tamaño del tumor primario tiene una relación directamente proporcional con la presencia de ganglios cervicales metastásicos y la posibilidad de tener metástasis ganglionares en tumores T3-4 se incrementa hasta 70 %^(5,24). La invasión de estructuras adyacentes es un FP adverso en dependencia de la estructura adyacente invadida (la invasión de la base lingual es de peor pronóstico que la de la mandíbula)⁽²⁸⁾.

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, en comparación con los pacientes con tumores limitados a la cavidad bucal⁽²⁹⁾; por ello, durante la evaluación inicial de un paciente se debe 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. Un "gran tumor" no implica necesariamente un pronóstico malo; los tumores originados en el trígono 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 ensombrecer el pronóstico: tumores de sólo 2-3 cm pueden disminuir la supervivencia en 50-70 % de los casos, como sucede con otros de igual tamaño pero ubicados en la punta o bordes linguales; la localización en el subsitio orofaríngeo también es un FP negativo, pero la base de lengua tiene peor pronóstico que la amígdala y el velo palatino^(28,29).

El espesor tumoral (ET) como FP fue inicialmente reportado por Spiro⁽³⁰⁾ y Gallegos Hernández también lo considera como tal; el ET ha sido constantemente asociado al pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral; a mayor ET en etapas iniciales (T1-2), peor pronóstico^(9,24,29). 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⁽³⁰⁾; en realidad este valor varía entre 1,5 y 6 mm⁽²⁴⁾.

La variedad histológica (oncotipo) es un FP a tener en consideración y el más importante para tomar decisiones terapéuticas⁽²⁴⁾. Las variantes más frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son la verrucosa y la sarcomatoide⁽²⁹⁾; la variante verrucosa es bien diferenciada, tiene una base de sustentación amplia e infiltra el tejido circundante en forma de "bordes empujantes", se asocia a lesiones precursoras (leucoplasia) y al VPH, su evolución es más lenta que la del carcinoma epidermoide "típico"; se considera de mejor pronóstico y, aunque su radiosensibilidad es menor⁽²⁴⁾, su capacidad de enviar metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula; el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a los cinco años alcanza 80 % de los pacientes, comparada con 50 % de los casos de carcinoma epidermoide "típico". La variedad sarcomatoide es de crecimiento rápido, infiltra en forma difusa los tejidos subyacentes a la mucosa, es altamente linfomática, tiene mayor facilidad para enviar metástasis a distancia y se asocia a pacientes que son grandes consumidores de tabaco y alcohol; su pronóstico es malo⁽²⁹⁾.

Gallegos Hernández considera los márgenes quirúrgicos (MQ) como un FP importante; éstos, cuando son insuficientes, se clasifican en cercanos y positivos; a su vez los positivos pueden ser microscópicos y macroscópicos⁽²⁴⁾.

Los MQ positivos macroscópicamente se deben a mala evaluación clínica y mala decisión terapéutica; son un FP adverso que se asocia a mala evolución oncológica y postoperatoria. En los

MQ cercanos el tumor está a <0,5 cm del borde entintado sin infiltrarlo, tienen prácticamente el mismo valor que los márgenes microscópicamente positivos y se asocian a un incremento en la recurrencia local y a menor supervivencia. Los MQ positivos incrementan el riesgo de mortalidad en dos y media veces en comparación con márgenes negativos; la supervivencia es 39 % y 79 % de los casos 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 (oncotype, localización, tamaño, subsitios infiltrados)– si es posible ofrecer este margen; de no ser así, el paciente es candidato a otra variante terapéutica primaria a la quirúrgica para mejorar el pronóstico. Los MQ negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante pero sí identifican pacientes con riesgo de segundo primario; en este sentido, el advenimiento de la evaluación mucosa preoperatoria con quimioluminiscencia y fluorescencia podrían en un futuro facilitar la resección mucosa⁽²⁴⁾.

La mutación de p53 es el producto del oncogén supresor p53 y es un FP a tener en cuenta; su expresión ha sido asociada a mal pronóstico y se le considera un factor independiente. El oncogén p53 es supresor de tumores y está implicado en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis; ante el estrés genotóxico, la tasa de proteína p53 se incrementa y provoca que el ciclo celular se detenga en la fase G1, lo que permite la reparación celular o la apoptosis. La presencia de un oncogén p53 funcional es necesaria para la apoptosis inducida por la asociación de la quimioterapia y la radiación; la mutación de este oncogén es un factor de quimio-radio resistencia. Se ha demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimioterapia y radiación combinadas es menor, además de que la tasa de recurrencia regional es mayor comparada con la de los pacientes sin la mutación de p53. 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⁽²⁴⁾.

El FP receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en 80-100 % de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en las mucosas del área de la cabeza y el cuello; la familia RFCE tiene 4 receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2(erb-B2/neu), HER-3(erb-B3) y HER-4(erb-B4); cuando el RFCE se activa estimula la proliferación celular, actúa en la diferenciación celular, inhibe la apoptosis, aumenta la movilidad celular y estimula la angiogénesis; en síntesis, favorece un “fenotipo metastásico”. Ha sido demostrada la asociación entre la sobreexpresión de RFCE y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia; actualmente se considera la sobreexpresión de RFCE como un factor pronóstico adverso con valor independiente. La inhibición del receptor RFCE por un anticuerpo monoclonal anti-RFCE (cetuximab) mejora la respuesta a la radiación; está demostrado que en los pacientes tratados con la combinación de cetuximab y radioterapia el control local y la supervivencia son dos veces mayores en comparación con los tratados sólo con radiaciones ionizantes⁽²⁴⁾.

El virus del papiloma humano (VPH) se considera un FP de interés; desde 1983, cuando se asoció por primera vez la presencia de VPH al carcinoma epidermoide de la orofaringe, se le identifica como factor etiológico del cáncer de cavidad oral y orofaringe; aproximadamente 60 % de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en las mucosas de la cabeza y en el cuello presentan infección por VPH, principalmente el tipo 16-18 (alto riesgo)⁽²⁴⁾. La mutación de p53 inducida por el VPH es diferente a la causada por los factores etiológicos comunes; esta mutación, y el hecho de que probablemente el “campo de cancerización” no se presente en estos pacientes debido a la falta de consumo crónico de alcohol y 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 los pacientes con cáncer de orofaringe VPH-negativos disminuye en 50 % comparado con los VPH positivos; actualmente la determinación de VPH debe considerarse una rutina en la evaluación inicial y, en un futuro inmediato, probablemente tenga implicaciones para la decisión terapéutica⁽²⁴⁾.

No obstante, la expresión del VPH p16 está asociada con un aumento de la supervivencia en

pacientes con carcinomas orofaríngeos; así lo indican los resultados de un estudio de cohorte, aleatorizado en 336 pacientes con carcinomas orofaríngeos de cabeza y cuello tratados con radioterapia, en el que 36 % de los tumores fueron positivos para la expresión p16 y 81 % para la expresión de RFCE. No existió ninguna asociación significativa entre la expresión de RFCE y cualquier resultado del pronóstico evaluado en análisis multivariado⁽³¹⁾. Otros autores concuerdan en que entre los factores de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello se incluyen los VPH-positivos y negativos, así como otros factores causales distintos⁽³²⁾.

Entre otros FP moleculares se encuentran la ciclina D1, la proteína Bcl-2 y las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción STAT-1 y STAT-2. La ciclina D1 es una proteína que controla la progresión a la fase G1, y su sobreexpresión se asocia a mayor recurrencia regional; está presente en 35 % de los pacientes. La proteína Bcl-2 es antiapoptótica y su sobreexpresión se asocia a mayor radio-respuesta. Por su parte, las STAT-1 y STAT-2 se asocian a la regulación del crecimiento celular y angiogénesis; dependen del RFCE y su sobreexpresión implica un pronóstico adverso^(9,24,29). La angiogénesis es la expresión aumentada del factor de crecimiento vascular-epidérmico (FCVE) y aumenta la neoangiogénesis tumoral, por lo que implica mal pronóstico⁽²⁴⁾.

El conocimiento de los mecanismos de la progresión, la apoptosis, la angiogénesis, la metástasis y la invasión tumoral es un campo abierto para detectar y tratar el cáncer desde el punto de vista molecular. La desregulación de la apoptosis es uno de los eventos moleculares más comunes conocidos por estar asociado con el desarrollo del cáncer oral, y los marcadores apoptóticos clave pueden ser utilizados con objetivos pronósticos o terapéuticos en estos pacientes⁽³³⁾.

Finalmente, otros FP que no se describen en este trabajo –pero que se han reportado como factores etiológicos– pudieran ser motivo para la realización de otra revisión, entre ellos la falta de higiene oral, la exposición al polvo de madera, deficiencias en la dieta, el consumo de carne roja y carne salada, el virus del herpes simple (del que se ha sospechado pero no ha sido implicado en la etiología del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral). Aunque la evidencia científica apunta hacia el papel del VPH en la etiología del cáncer orofaríngeo, no ha sido demostrada su vinculación a la aparición de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. También los factores del huésped, tales como alteraciones del sistema inmunológico en pacientes trasplantados o infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), las condiciones genéticas como xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi, y ataxia-telangiectasia, se asocian con una mayor incidencia del cáncer de cabeza y cuello.

Por otra parte el cáncer oral es más común en los hombres y, por lo general, aparece después de la quinta década de vida (aproximadamente 1,5 % de los pacientes presentan un tumor sincrónico primario en la cavidad oral o el tracto aerodigestivo: laringe, esófago o pulmón). Los tumores metacrónicos se desarrollan en 10-40 % de los pacientes en la primera década después del primer tratamiento, por lo que la vigilancia posterior a la terapia y el estilo de vida sano son estrategias importantes para la prevención secundaria⁽³⁴⁾.

En el análisis de Retting y cols. sobre los factores de riesgo, las tendencias de incidencia y las consideraciones de pronóstico para el cáncer de cabeza y cuello, las causas principales son el tabaco, el alcohol, y el VPH (muy extendido en las últimas décadas, en particular entre los hombres blancos, asociado a conductas sexuales que implican infección de la orofaringe); sin embargo, en los países donde el consumo de tabaco ha disminuido las tasas de incidencia del cáncer de cabeza y cuello relacionadas a este FP son menores. En general, el pronóstico para el cáncer de cabeza y cuello ha mejorado ligeramente desde la década del '90, y está influenciado por la localización del tumor, el escenario, y el estado del paciente con VPH. El pronóstico de los pacientes con VPH y cáncer orofaríngeo es significativamente mejor que el de los enfermos VPH-negativos⁽³²⁾.

CONCLUSIONES

Tanto los factores relacionados al paciente (edad, sexo, hábitos tóxicos) como los relacionados al tumor (estado ganglionar, variedad histológica, tamaño, entre otros) permiten al especialista

escoger las mejores alternativas de tratamiento y la secuencia ideal del mismo así como predecir la posible evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda Tarragó JD. Retos y posibilidades en la disminución de la mortalidad por cáncer bucal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Sep 2014 [citado 12 Nov 2014];51(3):248-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v51n3/est01314.pdf>
2. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2014 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014 [citado 12 May 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
3. Morelatto RA. Estudio de compuestos nitrogenados. Su relación con el cáncer bucal [Internet]. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba; 2013 [citado 12 Nov 2014]. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/1162/Morelatto%2c%20Rossana%20-%20Tesis%20%28doctorado%29--%20Universidad%20Nacional%20de%20C%C3%b3rdoba.%20Facultad%20de%20Odontolog%C3%ada%2c%202007.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
4. Díaz Novás J, Gallego Machado BR. El pronóstico. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. Abr 2004 [citado 12 Nov 2014];(20(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252004000200005&script=sci_arttext&tlang=pt
5. Gallegos Hernández JF, Ortiz Maldonado AL, Rojas Orellana S, Minauro Muñoz G. Factores pronóstico en cáncer de boca. Acta Méd Gpo Áng [Internet]. Jun 2010 [citado 12 Nov 2014];8(2):92. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2010/am102d.pdf>
6. Pérez Camargo DA, De Nicola Delfín L, Ñamendys Silva SA, Copca Mendoza ET, Hernández Méndez M, Herrera Gómez A, et al. Estado nutricional de los pacientes con cáncer de cavidad oral. Nutr Hosp [Internet]. 2013 [citado 12 Nov 2014];28(5):1458-62. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6591.pdf>
7. Zhang Y, Sturgis EM, Dahlstrom KR, Wen J, Liu H, Wei Q, et al. Telomere length in peripheral blood lymphocytes contributes to the development of HPV-associated oropharyngeal carcinoma. Cancer Res [Internet]. Oct 2013 [citado 12 Nov 2014];73(19):5996-6003. Disponible en: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3790860&blobtype=pdf>
8. Qaisi M, Vorrasi J, Lubek J, Ord R. Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2014 [Citado 12 Nov 2014];72(8):1511-6. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0278239114003255.pdf?locale=es_ES
9. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. Oral Oncol [Internet]. 2009 [citado 12 Nov 2014];45(8):e57-61. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1368837509000335.pdf?locale=es_ES
10. 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 [Internet]. 2009 [citado 12 May 2015];67(9):1914-20. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S027823910900531X.pdf?locale=es_ES
11. Choi SW, Moon EK, Park JY, Jung KW, Oh CM, Kong HJ, et al. Trends in the incidence of and survival rates for oral cavity cancer in the Korean population. Oral Dis [Internet]. 2014 [citado 12 Nov 2014];20(8):773-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12251/pdf>
12. Battika Díaz ME, Sosa Figueroa EA, Pérez Álvarez FJ, Barrientos Sánchez S. Determinación de

- la cicloxygenasa-2 en carcinoma escamocelular de lengua bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. Univ Odontol [Internet]. 2012 [citado 12 Nov 2014];31(67):89-93. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/viewFile/4345/3630>
13. Anantharaman D, Chabrier A, Gaborieau V, Franceschi S, Herrero R, Rajkumar T, et al. Genetic variants in nicotine addiction and alcohol metabolism genes, oral cancer risk and the propensity to smoke and drink alcohol: a replication study in India. PLoS One [Internet]. Feb 2014 [citado 12 May 2015];9(2):e88240. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0088240.PDF>
14. Silvestre Jiménez WE. Tabaco e influencia en periodonto. Rev. Act. Clin. Med [Internet]. May 2013 [citado 12 May 2015];31:1557-61. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v31/v31a06.pdf>
15. Zhang M, Zhao YH, Tang XF, Hou M. Effect of nicotine on the proliferation and cell apoptosis of oral squamous cell carcinoma SCC15 cells. Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi. 2012;47(4):233-7.
16. Nachón García MG, García Rivera ME, Nachón García FJ, Hernández Parra TG, Hernández Lira G. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. Rev Med UV [Internet]. Jun 2010 [citado 12 Nov 2014];10(1):30-7. Disponible en: http://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num1/articulos/tabaquismo.pdf
17. Bhisey RA. Chemistry and toxicology of smokeless tobacco. Indian J Cancer [Internet]. 2012 [citado 12 May 2015];49(4):364-72. Disponible en: <http://www.indianjcancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2012;volume=49;issue=4;spage=364;epage=372;aulast=Bhisey>
18. Yang CM, Chen HC, Hou YY, Lee MC, Liou HH, Huang SJ, et al. A high IL-4 production diplotype is associated with an increased risk but better prognosis of oral and pharyngeal carcinomas. Arch Oral Biol [Internet]. 2014 [citado 12 May 2015];59(1):35-46. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0003996913003063.pdf?locale=es_ES
19. 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 [Internet]. 2009 [citado 12 May 2015];47(5):356-9. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0266435608005317.pdf?locale=es_ES
20. Fischer CA, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? Int J Cancer [Internet]. 2010 [citado 12 Nov 2014];126(5):1256-62. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ijc.24842/asset/24842_ftp.pdf?v=1&t=itvs0kpu&s=855b4864a1af664d065c360e78088b674ed5f1af
21. Vinitzky Brener I, Ibáñez Mancera NG, Eljure Eljure E, Alba Bravo F. Retraso en el diagnóstico de cáncer en cavidad bucal y anexos como factor clave para el pronóstico. Rev ADM [Internet]. 2014 [citado 12 Nov 2014];71(4):188-91. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ilan_Vinitzky/publication/283311414_Retraso_en_el_Diagnstico_de_cancer_Oral/links/5632416208ae911fcfd48ef53.pdf
22. Santana Garay JC. Atlas de patología del complejo bucal [Internet]. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [citado 12 Nov 2014]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/atla_cancerbuc/atlas-completo.pdf
23. Miranda Tarragó JD, Fernández Ramírez L, García Heredia GL, Rodríguez Pérez I, Trujillo Miranda E. Pacientes remitidos por el Programa de Detección de Cáncer Bucal. Facultad de Estomatología de La Habana. 1999-2006. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Dic 2010 [citado 12 Nov 2014];47(4):381-91. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v47n4/est01410.pdf>

24. Gallegos Hernández JF. Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral. GAMO [Internet]. Jul 2010 [citado 4 Jul 2016];09(03):110-6. Disponible en: <http://apps.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piiItem=X1665920110543906&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es&textMensaje=Documento%20descargado%20de%20http://www.elsevier.es%20el%2019-07-2016>
25. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, Ross GL, Soutar DS. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Rev Eur J Surg Oncol [Internet]. 2009 [citado 12 Nov 2014];35(5):532-8. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0748798308018805.pdf?locale=es_ES
26. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. Oral Oncol [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2014];47(11):1005-10. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1368837511007779.pdf?locale=es_ES
27. Yu EH, Lui MT, Tu HF, Wu CH, Lo WL, Yang CC, et al. Oral carcinoma with perineural invasion has higher nerve growth factor expression and worse prognosis. Oral Dis [Internet]. 2014 [citado 15 Dic 2014];20(3):268-74. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/odi.12101/asset/odi12101.pdf?v=1&t=itvt138m&s=3b4e2cfe32024e2b6423d6aefedb44139c08f21>
28. Jan JC, Hsu WH, Liu SA, Wong YK, Poon CK, Jiang RS, et al. Prognostic factors in patients with buccal squamous cell carcinoma: 10-year experience. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2014];69(2):396-404. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0278239110005616.pdf?locale=es_ES
29. Gallegos Hernández F. El cáncer de la cavidad oral: su importancia como problema de salud. Acta Méd Gpo Áng [Internet]. Jun 2012 [citado 19 May 2015];10(2):69-71. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am122a.pdf>
30. 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(4):345-50.
31. Nankivell P, Weller M, McKonkey C, Paleri V, Mehanna H. Biomarkers in laryngeal dysplasia: a systematic review. Head Neck [Internet]. Ago 2011 [citado 12 May 2015];33(8):1170-6. Disponible en: http://sbccp.org.br/arquivos/HN_08-2011_biomarkers-in-laryngeal-dysplasia.pdf
32. Retting EM, D' Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2015 [citado 5 Jul 2015];24(3):379-96. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1055320715000265.pdf?locale=es_ES
33. Jain A, Bundela S, Tiwari RP, Bisen PS. Oncoapoptotic markers in oral cancer: prognostics and therapeutic perspective. Mol Diagn Ther [Internet]. 2014 [citado 12 May 2014];18(5):483-94. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Prakash_Bisen/publication/262421332_Oncoapoptotic_Markers_in_Oral_Cancer_Prognostics_and_Therapeutic_Perspective/links/0c960537b1343e28f000000.pdf
34. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2015 [citado 5 Jul 2015];24(3):491-508. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0->

<S1055320715000319?scrollTo=%23hl0000542>

Recibido: 16 de julio de 2015

Aprobado: 8 de febrero de 2016

MSc. Yonier Torres Morales

Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"

Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200

Correo electrónico: yoniert@moron.cav.sld.cu