

# Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral

*Factors that impact on the prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*

Gallegos-Hernández José Francisco

## ▷ RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma epidermoide de la cavidad oral (CECO), ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias. Su frecuencia ha aumentado sobretodo en mujeres menores de 40 años, no fumadoras ni bebedoras. La supervivencia depende de factores que inciden en la evolución y determinan el tratamiento; los factores pronóstico (FP).

**Objetivo:** Evaluar, con base en evidencia, cuales son actualmente los FP en CECO.

**Métodos:** Revisión de la bibliografía publicada en Medline sobre la evidencia existente que fundamente cuales son los FP en CECO.

**Resultados:** Los FP que afectan negativamente la evolución se dividen en dos grupos, los que dependen del propio paciente (FPP) y los del tumor (FPT). No existe un sólo FP determinante, la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo.

Los FPP son: Edad (en menores de 40 años el pronóstico es pobre), estado socio-económico y el ingreso *per-cápita*, el sitio de origen del tumor, la cantidad de tabaco y alcohol consumido, así como el género (en mujeres jóvenes, no fumadoras ni bebedoras, el pronóstico es mejor).

## ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Squamous cell carcinoma of cavity (SCOC) 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), variables affecting evolution of the patient and determinants of the best treatment.

**Objective:** Evaluate, based on evidence, which are currently PF in SCOC.

**Methods:** Review of the literature published in Medline that supports which are the most important prognostic factors in SCOC.

**Results:** The PF which adversely affect the development 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.

The PPF are age (minors of 40 years, the prognosis is poor), socio-economic 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).

The TPF are: Stage, tumor thickness, onco-type (histological subtype), surgical margins and ultra-structural and molecular features (mutation of the p53 oncogen, expression of epidermal growth factor receptor and infection by human papilloma vi-

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología del CMN SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México

*Correspondencia:* Dr. José Francisco Gallegos Hernández. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. CP 08725. México, D. F. Teléfonos: 5246 9723 y 5246 9759. *Correo electrónico:* gal61@prodigy.net.mx, govame@gmail.com, www.govame.com

Los FPT son: Etapa, espesor tumoral oncotipo (variedad histológica), márgenes quirúrgicos, características ultraestructurales y moleculares de la neoplasia (mutación del oncogén p53, expresión del receptor de crecimiento epidérmico y la infección del virus del papiloma humano). Todos ellos impactan directamente en el control loco-regional y en la supervivencia de los pacientes con cáncer de la cavidad oral.

**Conclusiones:** Los FP predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada; actualmente no sólo la etapa determina el tratamiento a seguir en CECO.

**Palabras clave:** factores pronóstico, cáncer oral, cáncer de lengua, cabeza y cuello, México.

rus). They directly impact on loco-regional control and survival of patients with oral cavity cancer.

**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 SCOC.

**Key words:** prognostic factors, oral cancer, tongue cancer, head and neck, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

*Definición:* El pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral (CECO) depende del control oncológico loco-regional; los factores que impactan en éste control reciben el nombre de factores pronóstico (FP); éstos se dividen en:

1. FP relacionados con el paciente
2. FP relacionados con el tumor

Los FP permiten decidir tanto el tratamiento primario como la terapia adyuvante y el pronóstico de los pacientes con CECO, neoplasia que ocupa el sexto lugar mundial en frecuencia, seguido por el carcinoma orofaríngeo.<sup>1</sup> La mortalidad por la neoplasia continúa siendo alta, hecho que no ha cambiado en la última década, debido principalmente a que la etapa en que se diagnostica es avanzada. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda identificar a los sujetos de riesgo,<sup>2</sup> con el objeto de someterlos a un escrutinio que permita la identificación de etapas iniciales o de lesiones pre-neoplásicas. Hasta la fecha, el examen oral convencional es el mejor método de pesquisa y cuando éste identifica lesiones de sospecha, se recomienda la quimioluminiscencia y tinción con azul de toluidina o la evaluación con luz fluorescente;<sup>3</sup> el CECO 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*,<sup>4</sup> que compromete a las naciones a luchar contra la neoplasia y sus factores de riesgo.

Aunque es más frecuente en hombres mayores de 40 años que consumen tabaco y alcohol, en la última década se ha incrementado en mujeres que no lo hacen.<sup>5</sup> La causa es hasta el momento desconocida, si bien se le ha asociado a la presencia del virus del papiloma humano y a factores inmunológicos locales de la cavidad oral y genéticos.

Podemos identificar tres grupos de riesgo para presentar CECO:

- A. Riesgo elevado: Pacientes de 18 a 39 años sin un estilo de vida en el que incluyan los factores predisponentes conocidos (alcohol/tabaco).
- B. Alto riesgo: pacientes de 40 años o más, sin factores de riesgo o entre 18 y 39 años, 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.<sup>5</sup>
- D. El objetivo del presente trabajo es mostrar, con base en la evidencia, cuales son los FP que actualmente son considerados de importancia en pacientes con CECO.

**Factores pronósticos relacionados al paciente:** Los más importantes son: La edad, estado socio-económico, localización del tumor, género y hábito alcoholo-tabáquico.<sup>6</sup>

*Edad.* Históricamente se ha reconocido a este factor, mismo que impacta en el pronóstico. En general, los pacientes menores de 40 años no tienen tumores asociados

a consumo de alcohol o tabaco; los factores de riesgo en éste grupo de pacientes está 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 menores de 40 años tenían pronóstico desfavorable, sin embargo, recientemente y con base en un análisis de SEER de 19681 pacientes, Goldenberg y colaboradores han informado que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad, con resultado estadísticamente significativo.<sup>7</sup> La asociación de diversos factores clínicos, incluida una edad mayor a 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con CECO, muy probablemente por el tiempo de intoxicación por el alcohol y tabaco.<sup>6,8</sup>

Recientemente se ha identificado al VPH, tipos 16 Y 18, como FP en jóvenes,<sup>4,5,9</sup> al parecer la presencia del virus en estos pacientes implica un mejor control local.<sup>9</sup>

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

*Estado socio-económico.* Al analizar la prevalencia del CECO de acuerdo al estado socio-económico de los diversos países, con base en el nivel de desarrollo y el ingreso per cápita; 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 terapéutica temprana y adecuada es menor, lo que repercute en el control loco-regional y supervivencia.<sup>8</sup> El CECO 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 socio-económico bajo se asocia a pobre higiene bucal, mayor consumo alcohol-tabaco, multicentricidad neoplásica en mucosa oral, mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia.<sup>9,10</sup>

*Localización del tumor.* Esta característica impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para enviar metástasis ganglionares y ésta 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 mayor posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos 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 labio se considera un *subsitio* diferente a la cavidad oral; 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<sup>11</sup> y por consecuencia, mayor diseminación e infiltración de los tejidos blandos del área de cabeza y cuello; sin embargo en enfermedad loco-regionalmente avanzada (N2-3) la localización del tumor poco importa; el FP más importante es la etapa *per se*.<sup>12,13</sup> Los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.

*Tabaquismo.* Tiene un papel importante en la etiología y el pronóstico de los pacientes con CECO. El tabaquismo intenso, una o más cajetillas al día, se asocia a un peor pronóstico cuando se compara con pacientes que habían dejado de fumar años antes del diagnóstico o dejan de hacerlo a partir del mismo. El hecho de continuar fumando posterior al tratamiento de un cáncer de la cavidad oral, incrementa la tasa de recaídas y disminuye la supervivencia.<sup>14,15</sup>

*Alcoholismo.* El hecho de continuar consumiendo etanol después del diagnóstico y tratamiento del CECO, impacta nocivamente en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad bucal, 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.<sup>14,16</sup>

*Género.* Recientemente esta variable ha cobrado importancia como factor pronóstico en CECO; la prevalencia de ésta neoplasia se ha incrementado en mujeres, sobre todo en las que no fuman ni consumen alcohol, esto probablemente relacionado con 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 por la presencia del VPH. En mujeres fumadoras y consumidoras de alcohol, el pronóstico es similar a su contraparte varones.<sup>17</sup>

## ▷ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS AL TUMOR

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

Cuando los GM se localizan fuera del área de primer relevo, el pronóstico es peor. Los sitios de primer relevo par la cavidad oral, son los niveles I; IIA, IIB y III, la presencia de GM en niveles IV o V en pacientes con CECO, incrementa la recurrencia regional.<sup>18</sup>

Los pacientes con tres o más GM tienen pronóstico adverso y son considerados de alto riesgo,<sup>18</sup> probablemente estos pacientes tienen necesidad de recibir otro tipo de terapia adyuvante, más agresiva con objeto de incrementar su supervivencia.

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos peri-ganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, impacta negativamente en el pronóstico. Desde hace más de 20 años se conoce que la invasión extracapsular ganglionar implica una mayor posibilidad de recurrencia regional,<sup>19</sup> la ruptura capsular, aún en un sólo GM, identifica a pacientes con alto riesgo.<sup>20</sup>

La presencia de GM depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y en etapas iniciales de la profundidad de invasión en milímetros; la tasa de metástasis ganglionares ocultas 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.<sup>13, 21-23</sup> El tratamiento del tumor primario y de las posibles metástasis ganglionares al inicio de la terapéutica, son un factor pronóstico fundamental; en CECO, 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 metastásicos; 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).<sup>24,25</sup>

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,<sup>26</sup> por ello, durante la evaluación inicial de un paciente, debe precisarse 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 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. Los tumores de 2 cm a 3 cm, pueden disminuir la supervivencia a 50% vs. 70% de los del mismo tamaño en la punta o bordes linguales;<sup>26</sup> el subsitio orofaríngeo también es FP, la base de lengua es peor que la amígdala y el velo palatino.

Los tumores originados en el trígono 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 pre-tratamiento para disminuir la posibilidad de cirugía insuficiente que conduce mal pronóstico.<sup>27</sup>

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; se consideran pacientes con alto riesgo.<sup>20,28-30</sup>

*Espesor tumoral (ET)*. Desde que fue inicialmente reportado por Spiro,<sup>31</sup> el ET ha sido constantemente asociado al pronóstico de los pacientes con CECO: 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 informe 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 mm y 6 mm.<sup>25,32-35</sup> hasta que el meta-análisis de Huang<sup>36</sup> (16 estudios y 1136 pacientes), demostró con nivel de evidencia uno que a partir de 4 mm, la tasa de metástasis ganglionares aumenta; el ET es el FP mas importante en CECO en etapas iniciales sin ganglios palpables, el pronóstico es mejor con ET < 4 mm.

*Variedad histológica (onco-tipo).* Las dos variantes mas frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son verrucoso y sarcomatoide;<sup>37</sup> 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,<sup>37</sup> su capacidad de enviar metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula, el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a cinco años es de 80%, comparada con 50% en carcinoma epidermoide *típico*.<sup>38</sup> La variedad sarcomatoide es de crecimiento rápido, infiltra en forma difusa los tejidos subyacentes a la mucosa, es altamente linfófilico, tiene mayor facilidad para enviar metástasis a distancia y se asocia a pacientes que son grandes consumidores de tabaco o alcohol; su pronóstico es malo.<sup>37,38</sup> El oncotipo es el FP mas importante para tomar decisiones terapéuticas.<sup>38</sup>

*Márgenes quirúrgicos (MQ).* Los MQ insuficientes se dividen en cercanos y positivos; los positivos pueden ser microscópicos o macroscópicos.<sup>37</sup> 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 menos de 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.<sup>21,37</sup>

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.<sup>37,38</sup>

Los MQ negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante pero si identifican pacientes con riesgo de segundo primario, el advenimiento de la evaluación mucosa postoperatoria con quimioluminiscencia

y fluorescencia podrían en un futuro facilitar la resección mucosa.<sup>39</sup>

*Mutación de p53.* Esta proteína es el producto del oncogén supresor p53; su expresión ha sido asociada con mal pronóstico y se le considera un factor independiente.

El oncogén p53 es supresor de tumor y está implicado en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis, ante el stress 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 oncogén p53 funcional es necesario para la apoptosis inducida por la asociación de quimioterapia-radiación, la mutación de éste oncogén es un factor de quimio-radio-resistencia.<sup>40</sup> Ha sido demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimio-radiación es menor<sup>41</sup> además de que la tasa de recurrencia loco-regional es mayor comparada con la de los pacientes sin mutación de p53.<sup>42</sup> 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 trans-membrana que se sobre-expresa en 80% a 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en 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 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 metastásico*.<sup>42</sup> Ha sido demostrada la asociación entre la sobre-expresión de REC y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia, actualmente la sobre-expresión 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.<sup>42</sup>

*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,<sup>43</sup> aproximadamente 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, presentan infección por VPH principalmente 16 y 18 (alto riesgo).<sup>44</sup>

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 éstos pacientes, debido a la falta de consumo crónico de alcohol o 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%, comparada con los VPH-positivos; actualmente la determinación de VPH debe considerarse como de rutina en la evaluación inicial y en un futuro inmediato, probablemente tenga implicaciones para la decisión terapéutica.

#### ▷ OTROS FP MOLECULARES

Ciclina D1: es una proteína que controla la progresión a la fase G1, su sobre-expresión se asocia a mayor recurrencia loco-regional; presente 35% de pacientes.

Bcl-2: Proteína anti-apoptótica; su sobre-expresión se asocia mayor radio-respuesta.

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

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

*Valor de la TEP-TAC (PET-CT).* La tomografía con 18-F-Fluorodesoxiglucosa se utiliza como evaluación de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea en forma inicial o durante su seguimiento oncológico y se ha informado que un SUV > 7 pre-tratamiento implica alta radio-resistencia (mal pronóstico) y que la disminución significativa del SUV al inicio del manejo podría predecir un mayor control loco-regional; sin embargo esta información debe aún ser validada con un mayor número de pacientes.<sup>45</sup>

*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 Langendink<sup>46</sup> es probablemente la forma mas práctica de hacerlo; tiene tres grupos de riesgo:

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

Grupo 2 (alto riesgo): Tumores T1, T2 o 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 metastásicos 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 éste 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 dento-bacteriana, periodontitis y en aquellos con infección de VPH con variedades de alto riesgo (16 y 18), éste 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; en la actualidad no basta con la estadificación oncológica, debemos conocer éstos factores para ofrecer la mejor alternativa terapéutica.

Los factores pronósticos 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 metastásicos (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, onco-tipo y estado de infección del virus del papiloma humano.

Cada paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de la cavidad oral debe de 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

1. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:397-399.
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;18:541-550.

3. Fedele S. Diagnostic AIDS in the screening of oral cancer. *Head and Neck* 2009;30:5.
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, et al. Oral health changes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:596-600.
6. Gillison M. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29:779-792.
7. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak C. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45:e57-61.
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, et al. 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;74:287-293.
17. Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, et al. 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, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-498.
19. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, et al. Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extra-capsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985;111:534-537.
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*. BC Decker 2001. 1a. Ed. Hamilton. 100-116.
22. Montoro JR, Hiez 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, et al. 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, et al. 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, et al. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillain de Montruil CH. Editor. EDK, Paris, Francia. 2002. 43-49.
27. Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS. Editor. *Manual Moderno, México*. 2003. 49-66.
28. 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.
29. Rewari AN, Haffey 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 and 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, et al. 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, et al. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152: 351-353.
33. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Costa JP, et al. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;106:685-695.
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 and 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;37:401-418.
36. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. 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;115:1489-1497.
37. Batsakis JG pathology of tumors of the oral cavity. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg R. Editores. *Comprehensive Management of head and neck tumors*. Volume 1. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999. p.632-672.
38. Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, et al. Which is the single most important factor in deciding the management and determining the prognosis of head and neck cancer? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:325-326.
39. Nason RW, Binhamed A, Pathak KA, et al. 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, et al. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2009;96:369-378.
41. Tatemoto Y, Osaki T, Yoneda K, et al. 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.
42. 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.
43. Syrjänen K, Vayrynen M, Castren O, et al. Morphological and immunohistochemical evidence of human papilloma virus (HPV) involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:261-269.
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, 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, et al. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous-cell head-and-neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005;104:1408-1417.