

Factores pronóstico en cáncer de la cavidad oral

JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS-HERNÁNDEZ* Y JOSÉ ALBERTO ABREGO-VÁZQUEZ

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología del CMN SXXI del IMSS, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: El carcinoma epidermoide de la cavidad oral (CECO) ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias. Su frecuencia ha aumentado sobre todo en mujeres < 40 años no fumadoras ni bebedoras. La supervivencia depende de factores pronóstico (FP) variables que inciden en la evolución y determinantes del tratamiento. **Objetivo:** Evaluar con base en evidencia cuáles son actualmente los FP en el CECO. **Material y métodos:** Revisión de la literatura publicada en Medline de la evidencia existente que fundamenta cuáles son los FP en el 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 solo FP determinante, la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo. Los FPT son la edad (en < 40 años el pronóstico es pobre), estado socioeconómico y los ingresos per cápita, el sitio de origen del tumor, la cantidad de tabaco y alcohol consumido, y el género (en mujeres jóvenes no fumadoras ni bebedoras el pronóstico es mejor). Los FPT son: etapa, espesor tumoral (ET), oncotipo (variedad histológica), márgenes quirúrgicos (MQ), características ultraestructurales y moleculares de la neoplasia (mutación del oncogén p53, expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico [RFCE] y la infección del virus del papiloma humano [VPH]). Todos ellos impactan directamente en el control locorregional y en la supervivencia de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. **Conclusión:** Los FP predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada; actualmente no solo la etapa determina el tratamiento a seguir en el CECO. (J CANCEROL. 2017;4:26-35)

Corresponding author: José Francisco Gallegos-Hernández, gal61@prodigy.net.mx

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

Correspondencia:

*José Francisco Gallegos-Hernández
Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello
Hospital de Oncología
CMN SXXI del IMSS Avenida Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores
C.P. 08725, Ciudad de México, México
E-mail: gal61@prodigy.net.mx

Recibido para su publicación: 05-12-2016
Aceptado para su publicación: 02-03-2017

INTRODUCCIÓN

Definición y clasificación de los factores pronóstico

El pronóstico de los pacientes con CECO depende del control oncológico locorregional; diversos factores han sido relacionados con este control, se les conoce como FP y se dividen en dos grupos:

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

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

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el carcinoma epidermoide bucal (CEB), junto con el originado en la orofaringe, ocupa actualmente el 6.º lugar mundial en frecuencia¹.

Con el objeto de diagnosticar a los pacientes con cáncer de boca en etapa inicial, la OMS recomienda la identificación de sujetos que aun sanos tienen riesgo de padecer cáncer de boca² y el escrutinio con el examen oral convencional; cuando este identifica lesiones sospechosas se recomienda la quimioluminiscencia y tinción con azul de toluidina o la evaluación con luz fluorescente³.

El cáncer de boca es un problema de salud mundial, lo que ameritó que la OMS emitiera el decreto *The Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005. A commitment to action*⁴, que compromete a las naciones a luchar contra la neoplasia y los hábitos que la inducen.

Aunque es más frecuente en hombres mayores de 40 años que fuman y beben alcohol, en la última década se ha incrementado en mujeres no bebedoras ni fumadoras⁵. Actualmente se identifican tres grupos de riesgo:

- Riesgo elevado: Pacientes de 18 a 39 años sin estilo de vida que incremente el riesgo (tabaquismo y alcoholismo).
- Alto riesgo: pacientes de 40 años o más sin factores de riesgo, o entre 18 y 39 con estilo de vida de alto riesgo.
- 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 oral⁵.

El objetivo del presente artículo es mostrar, con base en la evidencia, cuales son los FP que actualmente son considerados de importancia en pacientes con CECO.

Factores pronóstico relacionados al paciente

Los más importantes son edad, estado socioeconómico, localización del tumor, género y hábitos alcohólico y tabáquico⁶.

EDAD

Históricamente se ha reconocido a la edad como un factor pronóstico. En general los pacientes < 40 años no tienen tumores asociados a consumo de alcohol o tabaco; los factores de riesgo en este grupo de pacientes se encuentra en estudio, probablemente tengan relación con la infección por el VPH. El valor de la edad como FP es discutible, anteriormente se había considerado que los pacientes < 40 tenían pronóstico desfavorable, sin embargo recientemente y con base en un análisis de SEER de 19,681 pacientes, Goldenberg, et al. han reportado que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad en forma estadísticamente significativa⁷. La asociación de diversos factores clínicos, incluyendo edad > 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con CECO, muy probablemente

te por el tiempo de intoxicación por alcohol y/o tabaco⁶⁻⁸.

Recientemente se ha identificado al VPH tipos 16 y 18 como FP en jóvenes^{4,5,9}, la presencia del virus en estos pacientes implica mejor control local, lo cual está relacionado con el menor tiempo de intoxicación por alcohol y/o tabaco⁹.

En personas con CECO menores de 40 años podría existir inestabilidad genómica que aumente el riesgo independientemente de la exposición a otros factores, sin embargo no se ha demostrado que este factor tenga valor pronóstico etapa por etapa⁵.

ESTADO SOCIOECONÓMICO

Al analizar la prevalencia del CECO de acuerdo al estado socioeconómico de los diversos países con base en el nivel de desarrollo y el ingreso per cápita, Warnakulasuriya, et al. demostraron que en países con nivel socioeconómico bajo la frecuencia de cáncer de la cavidad oral es mayor y la posibilidad de tener acceso a terapéutica temprana y adecuada es menor, lo cual repercute en el control locorregional y la supervivencia⁸. El CECO no solo es más frecuente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo, sino que la mortalidad es mayor debido a la identificación en etapas tardías, los recursos terapéuticos limitados y el menor acceso al sistema de salud. El nivel socioeconómico bajo se asocia a pobre higiene bucal, mayor consumo de alcohol y tabaco, multicentricidad neoplásica en mucosa oral, mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia^{9,10}.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización del tumor impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para enviar metástasis ganglionares y esta capacidad a su vez se relaciona en forma

inversamente proporcional a la distancia del tumor a la lengua; entre más alejado está el tumor de la lengua, la posibilidad de metástasis ganglionares es menor, los tumores del piso de la boca tienen más metástasis que los de la encía y estos más que los de la mucosa yugal, y así sucesivamente.

Los tumores originados en labios, tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico más parecido a las neoplasias de células escamosas de la piel, por lo que el labio se considera un «subsitio» diferente a la boca; sin embargo cuando los carcinomas epidermoides originados en labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el *sulcus* inferior, infiltración ósea mandibular o en todo el espesor del labio (incluyendo por un lado piel y por el otro mucosa oral), el pronóstico es similar al de 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 linguales¹¹, sin embargo, en enfermedad locorregionalmente avanzada (N2-3) la localización del tumor poco importa; el FP más importante es la etapa *per se*^{12,13}. Los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.

TABAQUISMO

El consumo de tabaco tiene un papel importante en la etiología y el pronóstico de los pacientes con CECO. El tabaquismo importante (una o más cajetillas/día) se asocia a peor pronóstico cuando se compara con pacientes que habían dejado de fumar años antes del diagnóstico o dejan de hacerlo a partir del diagnóstico; continuar fumando

posteriormente al tratamiento de un CECO incrementa la tasa de recaídas y disminuye la supervivencia^{14,15}.

ALCOHOLISMO

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

GÉNERO

Recientemente, el género ha cobrado importancia como factor pronóstico en el CEB. La prevalencia de esta neoplasia se ha incrementado en mujeres, sobre todo en aquellas que no fuman ni consumen alcohol, probablemente en relación a la presencia del VPH; parece ser que en este grupo el pronóstico es mejor cuando se compara con el de 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 varones¹⁷.

Factores pronóstico asociados al tumor

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

ESTADO GANGLIONAR (N)

Es probablemente el factor más importante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en ge-

neral, y en particular en la cavidad oral. La supervivencia a cinco años en pacientes con carcinoma epidermoide de lengua sin ganglios metastáticos es del 90% vs. el 50% cuando hay uno o más ganglios con metástasis¹⁸. En pacientes con ganglios metastáticos (ggM) el número, el nivel cervical en donde se encuentran y la rotura capsular son también factores que impactan en el pronóstico.

Cuando los ggM se localizan fuera del área de primer relevo el pronóstico es peor, los sitios de primer relevo para la cavidad oral son los niveles I, IIA, IIB y III; la presencia de ggM en niveles IV o V en pacientes con CECO incrementa la recurrencia regional¹⁸.

Pacientes con tres o más ggM tienen pronóstico adverso y son considerados de alto riesgo¹⁸.

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos periganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, impacta negativamente en el pronóstico, al igual que la densidad ganglionar, definida como el índice entre los ganglios metastáticos y los ganglios disecados. Los pacientes con índice de 0.06 o menor tienen una supervivencia global del 58% vs. el 28% de aquellos con índice mayor a 0.06¹⁹.

La rotura capsular aun en un solo ggM identifica pacientes de alto riesgo²⁰.

La presencia de ggM depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y en etapas iniciales de la profundidad de invasión en milímetros; la tasa de ggM ocultos en los pacientes con cáncer de lengua y piso de boca es del 35%, cifra que justifica el tratamiento cervical; el no hacerlo impacta como factor pronóstico adverso, incrementándose la recurrencia regional. De los pacientes que presentan recurrencia cervical, solo un 20% son candidatos a rescate quirúrgico^{13,21-23}.

El tratamiento del tumor primario y de las posibles metástasis ganglionares al inicio de la terapéutica son un factor pronóstico fundamental; en el CECO la disección cervical supraomohioidea ofrece información pronóstica y de riesgo y es el procedimiento de etapificación ordinario en pacientes con cáncer de boca.

TAMAÑO Y EXTENSIÓN DEL TUMOR (T)

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

La invasión de estructuras adyacentes a la cavidad oral es un FP adverso que depende de la región anatómica invadida (la invasión a la base lingual tiene peor pronóstico que la invasión mandibular)^{24,25}.

El pronóstico de los pacientes con extensión tumoral de la cavidad oral a la orofaringe (base de lengua principalmente) es malo en comparación con los pacientes con tumores limitados a la cavidad bucal²⁶, por ello, durante la evaluación inicial de un paciente debemos de precisar no solo el tamaño del tumor sino el sitio en el que se origina y las estructuras vecinas a la cavidad bucal que este infiltre; no necesariamente requerimos de un «gran tumor» para que el pronóstico sea malo, los tumores originados en el triángulo retromolar o en el tercio posterior de la lengua muy cercanos a la «V lingual» no necesitan ser muy grandes para infiltrar la orofaringe y automáticamente ensombrecer el pronóstico. Tumores de solo 2-3 cm pueden disminuir la supervivencia al 50% vs. el 70% de los del mismo tamaño en la punta o bordes linguales²⁶. El subsitio anatómico de la orofaringe también tiene impacto en el pronóstico; este es peor en pacientes con infiltración basilingual

que en los que tienen infiltración en la pared lateral, amígdala o velo palatino.

Los tumores originados en el triángulo retromolar pueden infiltrar incipientemente el pilar amigdalino anterior y por él diseminarse a la región intermaxilar, al ligamento pterigomaxilar y al músculo pterigoideo interno, lo que clínicamente se traduce en *trismus* y ensombrece el pronóstico por la gran dificultad para obtener márgenes de resección suficientes. Cuando el tumor se extiende al lecho amigdalino e infiltra el pilar posterior puede extenderse al espesor del velo palatino por los haces del músculo faringoestafilino y esto no ser aparente hasta el momento de la intervención, puede también infiltrar la apófisis pterigoides y descender a la hipofaringe y el esfínter esofágico superior, lo cual compromete seriamente el abordaje quirúrgico. Estos puntos son importantes a tener en cuenta en la evaluación pretratamiento para disminuir la posibilidad de cirugía insuficiente, que se traduce en mal pronóstico²⁷.

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

ESPEJOR TUMORAL

Desde que fue inicialmente reportado por Spiro³¹, el ET ha sido constantemente asociado al pronóstico de los pacientes con CEB, a mayor ET en etapas iniciales (T1-2), peor pronóstico. El ET exacto a partir del cual el pronóstico se ensombrece ha sido tema de discusión. En el reporte original de Spiro se mencionaba que era a partir de 2 mm cuando la frecuencia de metástasis ganglionares se incrementaba; este valor varió entre 1.5 mm y 6 mm^{25,32-35} hasta que el metaanálisis de Huang³⁶ (16 estudios y 1,136 pacientes) demostró con nivel de evidencia 1 que a partir de 4 mm la tasa de metástasis ganglionares aumenta. El ET

es el factor pronóstico más importante en el CEB en etapas iniciales sin ganglios palpables, el pronóstico es mejor con ET < 4 mm.

VARIEDAD HISTOLÓGICA (ONCOTIPO)

Las dos variantes más frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son el verrucoso y el sarcomatoide³⁷. 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» y se considera de mejor pronóstico, aunque su radiosensibilidad es menor³⁷, su capacidad de enviar metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula; el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a cinco años es de alrededor del 80% comparada con el 50% en el carcinoma epidermoide «típico»³⁸. 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 y/o alcohol; su pronóstico es malo^{37,38}. El oncotipo es el FP más importante para tomar decisiones terapéuticas³⁸.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Los MQ insuficientes se dividen en cercanos y positivos; los positivos pueden ser microscópicos y macroscópicos³⁷. 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 posoperatoria.

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

Los MQ positivos incrementan el riesgo de mortalidad 2.5 veces cuando se compara con márgenes negativos, la supervivencia es del 39% vs. el 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 y subsitios infiltrados) si es posible ofrecer este margen, de no ser así, el paciente es candidato a otra variedad terapéutica antes de la cirugía para mejorar el pronóstico^{37,38}.

Los MQ negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante, pero si identifican pacientes con riesgo de segundo primario, el advenimiento de la evaluación mucosa preoperatoria con quimioluminiscencia y fluorescencia podrían en un futuro facilitar la resección mucosa^{39,40}.

MUTACIÓN DE p53

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

El oncogén *p53* es supresor de tumor y está implicado en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis. Ante el estrés genotóxico, la tasa de proteína p53 se incrementa, conduciendo al ciclo celular a detenerse en la fase G1, lo que permite la reparación celular o la apoptosis. La presencia de un oncogén *p53* funcional es necesario para la apoptosis inducida por la asociación de quimioterapia-radiación, la mutación de este oncogén es un factor de resistencia a la quimiorradioterapia^{41,42}. Se ha demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimiorradiación es menor⁴², además de que la tasa de recurrencia locorregional es mayor com-

parada con la de los pacientes sin mutación de *p53*. Actualmente se trata de identificar al *p53* como un predictor de respuesta a la terapia adyuvante que permita seleccionar el tratamiento de acuerdo a su expresión.

RECEPTOR DEL FACTOR CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El RFCE o EGFR es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en el 80 al 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en mucosas del área de cabeza y cuello. La familia RFCE 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 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 metastático»⁴². Ha sido demostrada la asociación entre la sobreexpresión del RFCE y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia, actualmente la sobreexpresión del RFCE es considerada un factor pronóstico adverso con valor independiente. La inhibición del RFCE por un anticuerpo monoclonal anti-RCE (cetuximab) mejora la respuesta a la radioterapia; el control local y la supervivencia son dos veces mejores en pacientes tratados con la asociación cetuximab-radioterapia comparados con los tratados solo con radiaciones ionizantes⁴³.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

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 orofaringe⁴³. Aproximadamente el 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello presentan infección por VPH, principalmente 16-18 (alto riesgo)⁴⁴.

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

OTROS FP MOLECULARES

- Ciclina D1. Proteína que controla la progresión a la fase G1, su sobreexpresión se asocia a mayor recurrencia locoregional; presente en el 35% de los pacientes.
- Bcl-2. Proteína antiapoptósica; su sobreexpresión se asocia a mayor respuesta a la radioterapia.
- STAT 1 y STAT 2. Proteínas asociadas a la regulación del crecimiento celular y la angiogénesis; dependen de REC y su sobreexpresión implica pronóstico adverso.
- Angiogénesis. La expresión aumentada del factor de crecimiento vascular epidérmico aumenta la neoangiogénesis tumoral e implica mal pronóstico⁴⁵.

VALOR DE LA 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 pretratamiento implica alta resistencia a la radioterapia (mal pronóstico) y que la disminución significativa del SUV al inicio del tratamiento podría predecir un mayor control loco-regional; sin embargo, esta información debe aún ser validada con un mayor número de pacientes⁴⁶.

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 (*Recursive Partitioning Analysis*), diseñada por Langendink⁴⁷, es probablemente la forma más práctica de hacerlo. Considera tres grupos de riesgo:

- Grupo 1 (riesgo intermedio): MQ negativos y ganglios sin rotura 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 rotura capsular.
- Grupo 3 (muy alto riesgo): T3 con MQ cercanos o positivos o con múltiples metástasis ganglionares con rotura capsular o cualquier T con conglomerados ganglionares metastásicos mayores a 6 cm (N3).

DENSIDAD GANGLIONAR O RELACIÓN GANGLIOS METASTÁSICOS/GANGLIOS DISECADOS

La relación entre los ganglios metastásicos y los ganglios disecados surgió en 2009 como un factor

pronóstico independiente en pacientes con cáncer de la cavidad oral y fue inicialmente investigado por el grupo de Memorial en Nueva York⁴⁸. En pacientes con ganglios metastásicos, el pronóstico puede variar con base en esta relación: los pacientes con un «índice ganglionar» menor a 0.6 tienen una supervivencia menor y una tasa de recaída mayor que los que tienen un índice mayor a 0.6; esto ha sido corroborado por otros autores. La densidad ganglionar traduce dos eventos: que el número de ganglios metastásicos es mayor y que ante un escaso número de ganglios disecados durante la disección de cuello, la posibilidad de metástasis ganglionares residuales no disecados es mayor; ambos explican el mal pronóstico de los pacientes con cáncer oral e índice ganglionar menor a 0.6^{49,50}.

CONCLUSIONES

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

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

Los FP dependen del individuo y del tumor. Los que mayor impacto en la supervivencia y control oncológico tienen son: el estado ganglionar, la infiltración tumoral alrededor de los ganglios metastáticos (rotura capsular ganglionar), el tamaño, localización y extensión del tumor primario, el sitio de origen del tumor, la profundidad en milímetros de la invasión tumoral (en etapas iniciales), el estado de MQ, el oncotipo y el estado de infección con VPH.

Cada paciente con diagnóstico de CECO debe de ser evaluado individualmente de acuerdo a sus FP con el objeto de ofrecer las mejores alternativas terapéuticas y la secuencia ideal del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33:397-9.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541-50.
- Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 2009;1:5.
- WHO, Hellenic Cancer Society, International congress on Oral Cancer, Hellenic Association for the treatment of maxillofacial cancer. The Crete Declaration on Oral 5. *Cancer Prevention* 2005. A commitment to action. WHO. 2005.
- Rezende CP, Ramos MB, Dagula CH, et al. Oral health changes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:596-600.
- Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29:779-92.
- Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(8):e57-61.
- 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;66:1570-9.
- Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socio-economic status. *Evid Based Dent.* 2009;10:4-5.
- McDonald JT, Johnson-Obaseki S, Hwang E, et al. The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;43:2-6.
- 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;83:614-9.
- 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;47:356-9.
- 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):173-6.
- 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:323-8.
- Pande P, Soni K, Agarwal S, et al. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol.* 2002;38:491-9.
- Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Cir.* 2006;74(4):287-93.
- 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;67:1914-20.
- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994;168(5):494-8.
- Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer.* 2009;115:5700-10.
- 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;350:1937-44.
- Boyle JO, Strong EW. *Oral cavity cancer.* En: Shah JP, editor. *Cancer of the head and neck.* 1st ed. Hamilton: BC Decker; 2001.
- Montoro JR, Hicz HA, Souza L, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:861-6.
- Sun GW, Tang EY, Yang XD, et al. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg.* 2009;20:1093-6.
- 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.
- Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg.* 1987;154:411-4.
- Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo H, Labastida-Almendares S, et al. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillain de Montruil CH, ed. Paris: EDK; 2002.
- Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS, ed. México: Manual Moderno; 2003.
- Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-2.
- 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.
- Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist.* 2005;10:215-24.
- 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;152:345-50.
- 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;152:351-3.
- 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;106:685-95.
- 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;25:937-45.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37:401-18.
- Huang SH, Hwang D, Lockwood G, 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(7):1489-97.
- Batsakis JG. Pathology of tumors of the oral cavity. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., eds. *Comprehensive Management of head and neck tumors.* Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.
- 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;267:325-6.
- 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;197:625-9.
- Gallegos-Hernández JF, Partida O, Ortiz-Maldonado AL, et al. Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua. *GAMO.* 2016;15(2):66-9.

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;194:821-30.
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;354:567-78.
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(4):261-9.
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):221-8.
45. Schache A, Croud J, Robinson M, et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: best practice for diagnosis. *Methods Mol Biol.* 2014;1180:237-55.
46. 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.
47. 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(7):1408-17.
48. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer.* 2009;115:5700-10.
49. Kim SY, Nam SY, Choi SH, et al. Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma. *An Surg Oncol.* 2011;18:2310-17.
50. Patel SG, Amit M, Yen TC, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the international consortium for outcomes research. *Br J Canc.* 2013;108:2087-95.