

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL**

**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO RETROSPECTIVO DEL
CANCER BUCAL Y OROFARINGEO EN UNA POBLACION
VENEZOLANA**

Trabajo Especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Od. Laura Marina Parra Sulbaran
Para optar al titulo de:
Especialista en Cirugía Bucal

Caracas, 29 de Mayo de 2009

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL**

**ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO RETROSPECTIVO DEL
CANCER BUCAL Y OROFARINGEO EN UNA POBLACION
VENEZOLANA**

Autor: Od. Laura Marina Parra Sulbaran
Tutora: Od. Helen Rivera

Caracas, 29 de Mayo de 2009

DEDICATORIA

A Dios por acompañarme y guiarme todos los días de mi vida.

A mis padres por ser lo más grande que tengo.

A ti Hernán por tu apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi madrina y tutora la Dra. Helen Rivera, por todas sus enseñanzas y orientación infinita, durante el postgrado y en la realización de esta tesis.

Al personal que labora en los Servicios de Historias Medicas y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti", por toda su ayuda y colaboración.

A todos mis profesores del Postgrado, por su dedicación y entrega.

A mi familia por ser el pilar fundamental de mi vida.

A Hernán por estar siempre allí.

A todos los que de una u otra forma ayudaron a la realización de este sueño.

A DIOS..

TABLA DE CONTENIDO

	PP
Lista de Tablas	vi
Lista de Figuras	viii
Resumen	xii
INTRODUCCIÓN	1
I- REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
1- Generalidades del Cáncer Bucal y Orofaringeo	4
1.1- Carcinoma Espinocelular	4
2- Etiología del Cáncer Bucal y Orofaringeo	5
2.1- Tabaco	5
2.2- Alcohol	7
2.3- Infecciones Virales	8
2.4- Luz Ultravioleta	11
2.5- Irritación Crónica	11
2.6- Mala Higiene Bucal	13
2.7- Dieta	13
3- Lesiones Potencialmente Malignas	15
4- Epidemiología del Cáncer Bucal y Orofaringeo	17
5- Aspecto Clínico del Cáncer Espinocelular por Localización Anatómica	22
5.1- Cáncer de Labio Inferior	23
5.2- Cáncer de Lengua	24
5.3- Cáncer de Piso de Boca	25
5.4- Cáncer de paladar	25
5.5- Cáncer de Mucosa Alveolar	26
5.6- Cáncer de Mucosa Yugal	27
5.7- Cáncer de orofaringe	27
6- Clasificación TNM	28
5.1- Definiciones de la Clasificación TNM	28
5.1.1- Tumor Primario	28
5.1.2- Ganglios Linfáticos Regionales	29
5.1.3- Metástasis Distante	30

6.2- Estadíos de la Clasificación TNM	34
7- Sistemas de Gradación Histológica	35
7.1- Clasificación de Broders	35
7.2- Clasificación de Anneroth	36
8- Aspecto Histopatológico del Carcinoma Espinocelular	37
9- Bases Moleculares del Cáncer Bucal y Orofaringeo	39
9.1- Ciclo Celular	39
9.2- Genes Supresores del Cáncer	41
9.2.1- Gen Rb	41
9.2.2- Gen p53	43
9.2.3- Gen p73	45
9.2.4- Genes BRCA-1 y BRCA-2	45
9.3- Apoptosis	45
II- MATERIAL Y METODOS	49
1- Material	49
1.1- Tipo de Estudio	49
1.2- Lugar de la Investigación	49
1.3- Selección de la Muestra	49
1.4- Población a Estudiar	50
2- Métodos	51
2.1- Instrumento de Recolección de Datos	51
2.2- Análisis Estadístico	51
III- RESULTADOS	52
IV- DISCUSIÓN	87

V- CONCLUSIONES	97
VI- RECOMENDACIONES	99
VII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
VIII- ANEXOS	106
Anexo 1: Ficha Sociodemográfica	107
Anexo 2: Tabla de Recolección de Datos	108
Anexo 3: Aspecto Clínico del Cáncer Bucal	109
Anexo 4: Aspecto Clínico del Cáncer Bucal y Orofaringeo	110
Anexo 5: Aspecto Histopatológico del Cáncer Bucal y Orofaringeo	111

RESUMEN

El cáncer bucal y orofaríngeo representa un problema de salud pública, debido a sus altos índices de mortalidad y por ocupar el número 11 con respecto a su frecuencia. El objetivo de la presente investigación fue determinar la prevalencia del cáncer bucal y orofaríngeo de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico Dr. Luís Razetti, entre los años 2001-2008. Fueron revisadas 359 historias con el diagnóstico de Cáncer Oral y Orofaringeo, correspondientes a dicho periodo, de las cuales un 63% de las mismas pertenecieron al género masculino y un 37% al femenino, en un rango de edades de 12 a 94 años. En cuanto a su localización anatómica un 72% de los casos se ubicaron en cavidad bucal, de los cuales un 48% se ubicó en lengua, 8% en mucosa yugal, 12% en piso de boca, 10% en labio inferior, 8% en paladar duro y 14% en mucosa de reborde alveolar, mientras que el 28% de los casos restantes se ubicaron en orofaringe, de estos un 39% en base de lengua, 24% en pilares orofaríngeos, 18% en trígono retromolar y 19% en paladar blando. Todos los carcinomas estudiados fueron espinocelulares y de acuerdo a su grado de diferenciación los resultados arrojaron que un 31% correspondió a bien diferenciado, 58% a moderadamente diferenciado y 11% a

poco diferenciado. También fueron analizados de acuerdo al sistema TNM, con respecto al tamaño, un 16% correspondió a T1, 24% a T2, 28% a T3 y 32% a T4. En el 42% de los casos no se encontraron ganglios afectados, 26% correspondían a N1, 24% a N2 y 8% a N3. En cuanto a la metástasis fue negativa en un 94% y positiva en un 6% de los casos. Se evaluaron los hábitos tabáquicos y alcohólicos de estos pacientes, encontrándose que un 75% correspondió a hábito tabáquico, y de estos 71% lo hacía de modo fumado, 1% invertido, 2% masticado y 1% colocado, mientras que el 25% restante no refería dicho hábito. En cuanto al alcohol fue positivo para un 62% mientras un 38% negó dicho hábito. También fueron estudiados los antecedentes existentes de infecciones de transmisión sexual, donde fue negativa en un 99% de los casos y positiva en el 1% restante. Es de gran importancia conocer las cifras de cáncer bucal y orofaríngeo en nuestro país, con fines no solo estadísticos sino de investigación, en cuanto a la frecuencia, localización, posibles agentes etiológicos y características histopatológicas, que permitan no solo el conocimiento de la prevalencia y factores pronósticos de esta importante patología sino que también haga posible la planificación y ejecución de programas preventivos y asistenciales que contribuyan efectivamente en la lucha contra el cáncer en nuestro país.

LISTA DE FIGURAS

	PP.
Figura 1- Distribución de casos diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo con respecto a la población total	52
Figura 2- Distribución de de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a grupos de edad	54
Figura 3- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al género	55
Figura 4- Distribución pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al grado de diferenciación histológica.	56
Figura 5- Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al tamaño del tumor	57
Figura 6- Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al número de ganglios afectados	58

Figura 7- Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a la presencia de metástasis	59
Figura 8- Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a la localización anatómica	60
Figura 9- Distribución de acuerdo al Tipo de Tabaco consumido pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al Tipo de Tabaco consumido	61
Figura 10- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a la frecuencia del hábito tabáquico fumado expresado en cajas de cigarrillo por día	62
Figura 11- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al tiempo de exposición del hábito tabáquico	63

Figura 12- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al consumo de alcohol	64
Figura 13- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.	65
Figura 14- Distribución frecuencial de asociación entre el Grado de diferenciación histológica y el tamaño del tumor	67
Figura 15- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y el número de ganglios afectados	69
Figura 16- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y la presencia de metástasis	71
Figura 17- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y la localización anatómica	74
Figura 18- Distribución frecuencial de asociación entre el Grado de diferenciación histológica y el tipo de tabaco consumido	76

Figura 19- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y la frecuencia del hábito tabáquico fumado expresado en cajas de cigarrillo por día	79
Figura 20- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y el tiempo de exposición del hábito tabáquico	82
Figura 21- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y el consumo de alcohol	84
Figura 22- Distribución frecuencial de asociación entre el grado de diferenciación histológica y los antecedentes de infección de transmisión sexual	86

LISTA DE TABLAS

	PP.
Tabla1- Clasificación TNM	31-32
Tabla2- Estadíos de la clasificación TNM	34
Tabla3- Clasificación de Anneroth	36
Tabla 4- Correlación entre el cruce de las variables de grado de diferenciación histológica y el tamaño del tumor	66
Tabla 5- Correlación entre el cruce de las variables de grado de diferenciación histológica y el número de ganglios afectados	68
Tabla 6- Correlación entre el cruce de las variables de grado de diferenciación histológica y la presencia de metástasis	70
Tabla 7- Correlación entre el cruce de las variables de Grado de diferenciación histológica y la localización anatómica	73
Tabla 8- Correlación de acuerdo al grado de diferenciación histológica y el tipo de tabaco consumido	75
Tabla 9- Correlación de acuerdo al cruce entre las variables de grado de diferenciación histológica y frecuencia de hábito tabáquico fumado expresado en cajas de cigarrillo por día	78

Tabla 10- Correlación de acuerdo al cruce entre las variables de Grado de diferenciación histológica y el tiempo de exposición del hábito tabáquico	81
Tabla 11- Correlación de acuerdo al cruce entre las variables de grado de diferenciación histológico y consumo de alcohol	83
Tabla 12- Correlación de acuerdo al cruce entre las variables de grado de diferenciación histológico y los antecedentes de Infección de transmisión sexual	85

INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal constituye una enfermedad destructiva de la región de cabeza y cuello capaz de infiltrar e invadir los tejidos y de propagarse a otras zonas por vía linfática o sanguínea, produciendo metástasis a distancia. Esta entidad es considerada un problema de salud pública, ya que ocupa el lugar número once con respecto a la frecuencia y el número trece con respecto a la mortalidad por cáncer. ⁽¹⁾

La tasa de supervivencia global de los procesos malignos orales es del 50%; todos los años se diagnostican alrededor de 30.000 nuevos casos de cáncer oral en Estados Unidos. ⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer, informó que en el período comprendido entre los años 1993 y 1997, se detectaron 260.000 nuevos casos de cáncer bucal. De esta cifra un tercio correspondió a países desarrollados y dos tercios a países en vía de desarrollo. ⁽³⁾

A pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo por los organismos sanitarios internacionales, en el campo de la prevención, se ha observado en las últimas décadas un aumento de la incidencia del cáncer y lesiones potencialmente malignas de cavidad bucal, un 15 % de los casos son diagnosticados en etapas tempranas, mientras que el 85% restante acuden en períodos avanzados, lo que complica su pronóstico y sobrevida.

La prevalencia de esta enfermedad varía según los países. Por ejemplo, en África de cada 100 diagnósticos de cáncer en

diferentes localizaciones, 40 corresponden a cavidad bucal. En Los Estados Unidos, 3 de cada 100 personas padecen de cáncer orofaríngeo mientras que en países como Argentina entre 3 y 5 de cada 100 personas diagnosticadas presentan neoplasias bucales. La población geriátrica es la más susceptible, ya que este grupo es considerado un grupo de riesgo en la lucha contra el cáncer bucal. (4)

Revisando los anuarios de mortalidad del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social se observó que la primera causa de muerte en la población venezolana son las afecciones cardiovasculares, mientras que la segunda causa de muerte son aquellas asociadas y producidas por tumores, en diversos localizaciones anatómicos, reportándose fallecimientos por cáncer en cavidad bucal. (5)

El carcinoma de células escamosas (CEC), es la neoplasia maligna más frecuente en la cavidad bucal, representa alrededor del 90 - 95% de los cánceres orales, esta neoplasia es más común en hombres que en mujeres, representa el 3% de los cánceres diagnosticados en hombres y el 2 % en mujeres. Sin embargo, en algunos países como Venezuela las cifras son muy similares por el consumo igualitario de tabaco entre ambos sexos. (2, 6)

De todos los factores relacionados con el desarrollo del cáncer bucal, el que se considera más importante es el tabaco. Todas las formas de tabaquismo, incluido también el consumo de tabaco no fumado, se han implicado solidamente con el cáncer bucal, factores como el alcohol, lesiones potencialmente malignas, infecciones virales, mala higiene bucal, dieta y radiación actínica, son solo algunos de los agentes etiológicos relacionados con esta patología. (2, 6)

La siguiente investigación pretende realizar un estudio de prevalencia que permita no solo conocer las cifras de cáncer bucal y orofaríngeo en una población venezolana, sino también conocer aspectos relacionados con el mismo como edad, género, tipo histológico y grado de diferenciación, localización anatómica, hábitos de alto riesgo como el uso de tabaco y alcohol, antecedentes de infecciones de transmisión sexual y clasificación TNM.

I- REVISIÓN DE LA LITERATURA

1- Generalidades del Cáncer Bucal y Orofaringeo

El cáncer bucal y orofaríngeo es hoy en día un problema de salud pública, debido a sus altos índices de mortalidad y por ocupar el número 11 con respecto a su frecuencia. Representa el 3% de los cánceres diagnosticados en hombres y el 2% en mujeres, con una tasa de supervivencia global del 50%. (2,6,7)

1.1- Carcinoma Espinocelular

El carcinoma espinocelular es una neoplasia epitelial invasiva, capaz de producir proliferación destructiva local y metástasis a distancia, es la neoplasia maligna más frecuente en cavidad bucal y orofaringe, representando alrededor del 90% del total de los cánceres en esta localización anatómica. (2,6)

Todos los años se diagnostican alrededor de 30.000 nuevos casos de Cáncer Bucal en Estados Unidos, su incidencia, difiere ampliamente según los hábitos de consumo de tabaco prevalentes en los diversos países del mundo. (2,6)

Una serie de factores etiológicos, parecen estar implicados en el desarrollo de esta patología, entre los que se encuentran, consumo de tabaco y alcohol, infecciones de transmisión sexual, radiación actínica, deficiencias nutricionales, mala higiene bucal entre otras. (2,6,7)

2- Etiología del Cáncer Bucal y Orofaringeo.

2.1- Tabaco:

De todos los factores etiológicos que están involucrados en el desarrollo del cáncer bucal, el que se considera más importante es el tabaco en cualquiera de sus formas, incluyendo el consumo de tabaco no fumado. Fumar puros y pipa se acompañan de mayor riesgo a desarrollar cáncer bucal en comparación con el hábito de fumar cigarrillos, salvo en el caso de fumar en forma invertida, como se acostumbra en la india y algunos países de Sudamérica. En todo caso la relación entre el tiempo y dosis de los carcinógenos del humo el tabaco tiene importancia primordial como factor etiológico del (CB). (7)

Aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con CB habían sido grandes fumadores durante mucho tiempo. Aproximadamente del 30 al 37% de los pacientes que siguen fumando después del tratamiento desarrollan una nueva lesión en otro punto de la orofaringe, mientras que solo entre el 6 y el 13% de los que dejaron de fumar desarrollan nuevas lesiones. (2)

El consumo de tabaco masticado aumenta el riesgo de cáncer en especial en la mucosa yugal y encía, además existe la probabilidad que los consumidores jóvenes de tabaco no fumado, se conviertan con el tiempo en fumadores de cigarrillos, aparte de la directa relación que existe entre el uso de tabaco no fumado, con la elevación de la presión arterial, dependencia fisiológica y la enfermedad periodontal. (7)

En la India y en otros países de Asia, el CB es la neoplasia maligna más frecuente representado más del 50% de los casos de cáncer, esto se vincula por lo general con el consumo de tabaco masticado mezclado con otras sustancias como la nuez de betel, cal apagada y especias que se conoce como mascaradura de tabaco o pudín y se mantiene en la boca por largo tiempo. Esta mezcla tiene mayor potencial carcinógeno que el tabaco puro y dicha práctica es la responsable del 50% de los casos de cáncer bucal y orofaríngeo en hombres y de un 90% en mujeres. (7,8)

Asia constituye un importante productor y exportador neto de tabaco, más de un tercio de la región consume tabaco masticado, no sólo en hombres sino también entre los niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva. (8)

La OMS establece que fumar cigarrillos o puros incrementa el riesgo de sufrir cáncer oral en 6 veces, mientras que el fumar bidi un (tipo de tabaco barato) lo hace en 36 veces. Está establecido que aproximadamente el 8% de todos los casos de cáncer oral pueden ser atribuidos únicamente al tabaco. (15)

Existe una clara evidencia que el “mascar” tabaco es el factor de riesgo más importante asociado al CB en todo el mundo. El tabaco puede ser masticado sin otras sustancias o bien añadiendo lima u otros ingredientes. (7)

Existe información disponible acerca de la relación entre dosis-respuesta, ambos en términos de frecuencia, de masticar tabaco y el período de exposición a la mezcla tabaco-lima. Wahi y col. (1968) encontraron que la mayor prevalencia de cáncer oral (2,9%) era en aquellos indios que

consumían tabaco-lima 16 o más veces al día, y en el 5,4% de aquellos en los que la exposición a dicho hábito era de 500 minutos o más por día. El hecho de que el cáncer se localice en la región de la boca donde se mantiene el tabaco con la mezcla, apoya el papel etiológico de este hábito. (9)

2.2- Alcohol:

La ingestión de alcohol aumenta aparentemente el riesgo a desarrollar cáncer bucal, pero es difícil delimitar el alcohol como factor carcinógeno porque casi todos los pacientes presentan ambos hábitos, no obstante el alcohol ha sido considerado como inductor e incluso iniciador de la enfermedad. Se piensa que el alcohol tiene un efecto irritante de la mucosa y actúa como solvente de carcinógenos en especial los del tabaco. (7)

Se ha comprobado que el papel del alcohol en lesiones potencialmente malignas como la displasia epitelial oral, es importante principalmente en combinación con el uso del tabaco. (10)

El consumo de bebidas alcohólicas está causalmente relacionado con los cánceres de cavidad bucal, faringe, laringe, esófago e hígado. (11)

Algunos estudios realizados han tratado de estimar una diferencia entre el efecto que puedan causar diferentes tipos de bebidas alcohólicas sobre la mucosa bucal, sin encontrar evidencias de que el efecto dependa de su clase. La mayoría de pacientes frecuentes bebedores de alcohol son habitualmente fumadores, por lo que es difícil establecer el

papel del alcohol como factor de riesgo independiente. El alcohol también ha sido identificado como un coagente junto al tabaco, probablemente debido a un efecto tóxico sobre la mucosa bucal y orofaríngea, el riesgo debido al alto consumo de ambos casi duplica el riesgo producido por el consumo de cada uno por separado. Las áreas de la mucosa con exposición más prolongada al alcohol tienen un mayor riesgo de desarrollo del cáncer. (9-11)

Jaber y col. (1998), encontraron que en pacientes no fumadores el alcohol no jugaba un papel determinante en el desarrollo de lesiones potencialmente malignas como la displasia epitelial. (10)

En una investigación realizada por Reis y col. (2002) (55), donde fueron evaluados 40 individuos alcohólicos, no fumadores, fue demostrada la presencia de alteraciones celulares en la mucosa lingual de los mismos.

2.3- Infecciones Virales:

La fracción de cánceres humanos atribuible a infecciones virales no ha dejado de crecer, y las estimaciones más recientes indican que hasta un 15% de todos los cánceres humanos (13% en hombres y 17% en mujeres) están relacionados con infecciones previas. Estas proporciones son variables; más altas en los países del tercer mundo (19%) que en los países industrializados (9%).

Recientes estudios han centrado la atención sobre los virus como agentes etiológicos del CB y de vías aéreo-digestivas superiores. El Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) ha sido considerado un agente etiológico desde hace mucho tiempo.

De todos modos la difícil identificación de las proteínas del VHS-1 en el CB, ha puesto en duda esta posible etiología. Otras investigaciones han identificado el Virus Papiloma Humano (VPH) en los cánceres de cabeza y cuello, especialmente los subtipos 16 y 18 principalmente. Cuando se insertan los factores transcripcionales del papiloma en el ADN humano pueden alterar el mecanismo de control replicativo de los genes. (12)

Es bien conocido el papel del VPH en lesiones cervicales encontrándose relacionado en cerca del 90% de los cánceres en dicha localización anatómica, la transfección *In Vitro* de epitelio normal cervical con el VPH ha demostrado la presencia de cambios displásicos. (13)

La infección del VPH ha sido postulada como un factor de riesgo potencial para los cánceres de las vías aéreo-digestivas superiores (VADS). El VPH es un virus pequeño cuyo ADN presenta un remarcable epiteliotropismo y especificidad del huésped. (14-15)

De los más de 100 genotipos del papiloma virus humano, se han encontrados 16 en lesiones bucales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57); el 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal.^{23,25} La mayoría de esos virus son de bajo riesgo (no oncogénicos) asociados a lesiones papilomatosas benignas: el 6 y 11 están asociados a papiloma bucal, 6 y 4 a verruga vulgar, 11 al condiloma acuminado, 13 y 32 a la hiperplasia epitelial multifocal, y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo

(oncogénicos) como el 16, 18, 31, 33 y 35, están asociados con leucoplasia y carcinoma espinocelular. (16)

El genoma del virus del herpes se integra en la célula huésped en sitios específicos y puede causar ruptura de los cromosomas u otros daños. Los herpesvirus frecuentemente son co-carcinógenos. Pueden tener un mecanismo de oncogénesis, quizás mediante la expresión de proteínas temprano en la infección que conllevan a la ruptura cromosómica o a otros daños. (16)

Si bien se han acumulado considerables pruebas de la vinculación de virus del herpes simple (HSV) para el carcinoma de cuello uterino, sólo existen pruebas fragmentarias HSV vinculación con el cáncer oral. En un estudio realizado en la Universidad de Western Ontario, Canadá fueron detectadas las proteínas de HSV-1 en los tejidos orales secciones de 132 carcinomas de células escamosas. En más del 42% de los cánceres, reaccionó positivamente a dichas proteínas. (16)

Otro virus igualmente implicado con el carcinoma espinocelular es el Epstein Barr, en un estudio del Instituto F. Addarii, Unidad de Anatomia, Istologia y Citologia Patologica del Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy, fueron estudiados 26 casos de carcinoma nasofaringeo detectándose la presencia del virus en 17 de los 26 casos. (18)

Bagan y col. (2008) (48) encontraron la presencia del virus de Epstein Barr en el 60% de diez casos diagnosticados con leucoplasia verrugosa proliferativa, de los cuales seis habían

sido diagnosticados con cáncer oral y en el 40% de cinco pacientes diagnosticados con cáncer bucal. (48)

2.4- Luz Ultravioleta

La luz ultravioleta, es otro agente etiológico conocido en el CB de labio. La dosis acumulativa de la luz solar y la de la magnitud por la protección por la pigmentación natural son de gran significado en el desarrollo de este tipo de cáncer. En el espectro de luz ultravioleta, la radiación de una longitud de onda de 2900 a 3200nm (UVB) es más carcinógena que la luz de 3200 a 3400 nm (UVA). (7)

Un sistema inmunológico comprometido coloca al paciente en riesgo de cáncer bucal. Este incremento de riesgo se ha comprobado para receptores de transplante de medula ósea. La radiación total al cuerpo y la quimioterapia en las dosis altas que se emplean en la preparación de pacientes para transplante los pone en un riesgo de por vida de desarrollar procesos malignos sólidos y linforeticulares. (7)

2.5- Irritación Crónica

La irritación crónica se considera como modificador y no iniciador del cáncer bucal. Es improbable que el trauma mecánico por dentaduras mal adaptadas restauraciones dentales defectuosas y otros roces por fricción induzcan al desarrollo de CB. Sin embargo, si un cáncer se inicia por otra causa, probablemente estos factores aceleren el proceso. También se considera que la higiene bucal deficiente posee un efecto modificador comparable. (7)

A pesar que muchos carcinomas se desarrollan en áreas cubiertas por dentaduras o bien cercanas a éstas, no se han diseñado estudios adecuados en los que se demuestre de manera concluyente si existe una asociación accidental entre las prótesis dentales y el cáncer oral o bien existe una relación causa-efecto. En algunos pacientes, aunque el riesgo sea bajo, la irritación de las dentaduras, junto con otros factores no identificados, puede promover la actividad neoplásica. En un estudio de la UCSF (Universidad de San Francisco, California) de 400 pacientes con CB, el 43% de ellos usaban dentaduras; no se encontró correlación entre éstas y una localización específica del tumor; tampoco existían diferencias entre los grupos de edad, género, el tiempo de evolución de la clínica, estadio tumoral ni tabaquismo. Por lo tanto, la irritación de la dentadura no aparece como un promotor de carcinogénesis. Sin embargo, debe remarcarse la vigilancia a la que deben someterse los pacientes que utilizan dentadura en especial si se aprecia algún cambio en la mucosa oral. (19)

En el estudio realizado por Rubright y col. (1996) el 49% de los pacientes eran edéntulos, y utilizaban dentaduras completas maxilares y mandibulares. A pesar de que la diferencia de tumores avanzados no era estadísticamente significativa entre pacientes edéntulos totales o parciales, existía un mayor riesgo de enfermedad avanzada en el grupo de pacientes edéntulos (65.4%).

2.6- Mala Higiene

Los pacientes con mala higiene bucal deben someterse al mismo principio. De todos modos no ha sido demostrado que este factor se asocie a un aumento de la incidencia de CB. (19)

Rosenquist y cols. (2005), demuestra en un estudio como la mala higiene bucal se encontraba presente en la mayoría de los casos de (CEC) de su investigación. (36)

Habitualmente los pacientes que han presentado CB visitan con poca frecuencia al odontólogo. Existe una relación inversa entre el tiempo transcurrido entre la última visita al dentista y el estadio de la enfermedad. (19)

2.7- Dieta

El cáncer es el resultado eventual de la interacción entre los factores genéticos y las exposiciones ambientales, por ello factores como a nutrición y la dieta, son determinantes ambientales, de la composición y del crecimiento del cuerpo pudiendo de esta manera contribuir al riesgo de algunos cánceres humanos tales como cáncer bucal y orofaríngeo. (2,9)

La dieta ha sido incluida entre los factores de riesgo de cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante asociada al cáncer oral en los países occidentales es la disfagia ferropénica. Otro subtipo de ferropenia sin disfagia se ha encontrado entre los pacientes con cáncer oral

sin hábito tabáquico ni enólico, al igual que los pacientes con síndrome de Plummer-Vinson los cuales desarrollan una atrofia de la mucosa gastrointestinal incluida la de la cavidad oral. Incluso en estadíos intermedios de déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. (2- 9)

En un estudio realizado en el departamento de patología bucal, en la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán en Irán, afirma que para reducir el riesgo del cáncer oral y faríngeo, especialmente el carcinoma de células escamosas, se debe reducir el consumo de grasas monosaturadas y optimizar el consumo de frutas, y cereales, que son la fuente principal de vitaminas y fibra, la vitamina C, E, antioxidantes, zinc y los betacarotenos son eficaces en la prevención del cáncer oral. (23)

Pacientes con déficit de vitamina A han sido considerados de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de cavidad oral. El papel fisiológico de la vitamina A es controlar la diferenciación celular. El déficit de esta vitamina puede desencadenar alteraciones celulares similares a aquellas inducidas por carcinógenos químicos. De todos modos no hay una evidencia firme de que el déficit de vitamina A actúe en la patogénesis del cáncer oral. (9-12)

En pacientes con CB se han evidenciado, niveles mas bajos de vitaminas E y C, con respecto a los pacientes sanos. (22)

3- Lesiones potencialmente malignas

Otro factor fuertemente vinculado al desarrollo de cáncer bucal y orofaríngeo, son los dependientes de condiciones ya establecidas en la mucosa. Aproximadamente un 50% de los carcinomas epidermoides se desarrollan sobre un epitelio previamente alterado. En el Simposium Internacional de Uppsala, Axéll T. y col. (2006) definieron algunos conceptos básicos para entender la carcinogénesis oral. Entendemos por lesión precancerosa un tejido morfológicamente alterado en el cuál la aparición de cáncer es más probable que en su homólogo normal. Una condición precancerosa es un estado sistémico generalizado que predispone a un riesgo mayor de padecer cáncer. (7)

Entre la clasificación clínica de las lesiones potencialmente malignas se pueden mencionar: la leucoplasia, eritroplasia, queilitis actínica y palatitis nicotínica, mientras que en la clasificación histológica se encuentran la displasia epitelial y el carcinoma in situ. En cambio entre las llamadas condiciones potencialmente malignas se encuentran: el liquen plano, la disfagia sideropénica, la fibrosis submucosa oral, la sífilis, el lupus eritematoso discoide crónico, xeroderma pigmentoso, la inmunosupresión, la epidermolisis bullosa y la disqueratosis congénita entre otros. (30)

La progresión hacia la malignidad de estos estados llamados "potencialmente cancerosos", ya que no parece ser inevitable, esta viene determinado por la presencia de displasia epitelial, entendiéndose por esta la combinación variable de una serie

de fenómenos microscópicos indicativos de un desorden de la maduración epitelial y una alteración de la proliferación celular ^(29,30).

La eritroplasia y la leucoplasia son consideradas lesiones de este tipo. El término se define como un estado asociado a un incremento significativo del riesgo de cáncer. La Sífilis y la Fibrosis oral submucosa se engloban también en esta categoría. ⁽⁹⁻²¹⁾

El liquen plano bucal es considerado un posible agente precanceroso, con un porcentaje de transformación maligna que va de 0,4 al 2 % en pacientes con LP persistente durante un periodo de 5 o más años. Por otro lado, la leucoplasia tiene una tasa de aparición de 1,5 a 12%, en función a la población concreta estudiada, en general alrededor del 5,4% de las lesiones acabará siendo un carcinoma de células escamosas, si el paciente es fumador esta incidencia puede aumentar al 16%. ⁽²⁾

La eritroplasia tiene una relación mucho más íntima con la displasia epitelial y el carcinoma que la leucoplasia bucal. Shafer y Waldron demostraron que el 91% de las lesiones de eritroplasia en la histología presentaban un carcinoma invasivo, carcinoma in situ o displasia epitelial severa comprobada. La incidencia de cambio maligno es 17 veces mayor que en la leucoplasia. Dada la estrecha relación entre eritroplasia y enfermedad premaligna o maligna, todas las áreas de eritroplasia deben sufrir resección-biopsia y cuidadoso control. ⁽²²⁾

4- Epidemiología del Cáncer Bucal y Orofaringeo.

La patología tumoral en general, y la de cabeza y cuello en particular, ha sufrido un incremento en la mortalidad e incidencia muy significativa en los últimos cinco años, según demuestran gran cantidad de estudios. (31)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer, informó que en el período comprendido entre los años 1993 y 1997, se detectaron 260.000 nuevos casos de CB. De esta cifra un tercio correspondió a países desarrollados y dos tercios a países en vía de desarrollo, mientras que para el año 2000 fueron diagnosticados 389.650 casos, 266.672 en cavidad bucal y 122.978 en orofaringe. (3,8)

A pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo por los organismos sanitarios internacionales, en el campo de la prevención, se ha observado en las últimas décadas un aumento de la incidencia del cáncer y de lesiones potencialmente malignas en la cavidad bucal. El 15 % de los casos son diagnosticados en etapas tempranas, mientras que el 85% restante acuden en períodos avanzados, lo que complica su pronóstico. (8)

El CB tiene una incidencia y mortalidad variable de un país a otro, según las condiciones sociales, económicas, étnicas y geográfica de la población estudiada. Por ejemplo, en África de cada 100 diagnósticos de cáncer en diferentes localizaciones, 40 corresponden a cavidad bucal, y por otro lado en países como Estados Unidos, 3 de cada 100 personas padecen de cáncer orofaríngeo. Cada año se

diagnostican un promedio de 30.000 nuevos casos de CB y orofaríngeo siendo su incidencia dos veces mayor en pacientes de raza negra que en los de raza blanca, con un número total de muertes anuales mayor a 9.500. (2- 8- 31)

En Argentina 3 y 5 de cada 100 personas padecen de neoplasias bucales. La población geriátrica es la más susceptible, ya que este grupo es considerado de alto riesgo en la lucha contra el cáncer bucal. Brandizzi y col. (2008) reportan un trabajo realizado en 274 pacientes en la ciudad de Buenos Aires, durante el periodo comprendido entre 1992 y el año 2000, determinando que la tasa de supervivencia global de esta población fue del 39% a los 5 años de su diagnóstico y las localizaciones anatómicas con peores pronósticos fueron el piso de la boca y la lengua con una tasa de supervivencia de 19% y 27% respectivamente, además de ello, un 65% de los carcinomas evaluados en este estudio fueron diagnosticados en estadios avanzados (III y IV). (4, 8, 44)

En España el 23% de los fallecimientos anuales es debido a algún tipo de cáncer, lo que suponen 75000 muertes por año. Cada año se diagnostican más de 3000 nuevos casos de cáncer de vías aéreo-digestivas superiores, y más de un millar de personas mueren por esta causa. (31)

En este país la incidencia de cáncer bucal es de 12/15 casos cada 100.000 habitantes por año en varones y de 2/4 casos en mujeres en función del registro de tumores utilizado, lo cual representa entre un 2% y 3% de todas las muertes por cáncer en nuestro país. La letalidad de este tipo de neoplasias es

muy elevada (superior al 50%), aunque la tasas de supervivencia aumenta drásticamente cuando estos cánceres se detectan de una forma precoz. Gran cantidad de estudios demuestran que en los últimos 30 años no ha habido una reducción en la incidencia del cáncer orofaríngeo, ni una mejora en la supervivencia a 5 años. (31)

De los estudios realizados se ha obtenido una buena descripción de los factores implicados en su génesis y desarrollo, que induce a considerar al cáncer como una enfermedad multifactorial ocasionada por los efectos combinados de factores predisponentes y causales, que en un momento determinado pueden ver ejecutado su efecto. (31)

En un estudio prospectivo, reportado, por Sandoval y col. (2003), realizado en 157 pacientes diagnosticados con cáncer bucal, en la Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge (CSUB), en Barcelona España, entre los años de 1996 1999, fueron obtenidos los siguientes resultados, el cáncer oral representa el 4% de todos los tumores malignos de la CSUB, los pacientes fueron en su mayoría masculinos (86%), en edad comprendida entre los 60-69 años, al año del diagnóstico el 61% de los casos estaban vivos sin recidiva; la mortalidad por cáncer oral a los dos años del diagnóstico era del 31%. (45)

Borges y col. (2008), realizan un nuevo estudio retrospectivo, realizado en la ciudad de Mato Grosso Brasil, donde fueron analizados 1234 informes histopatológicos, de Enero del 2005 a Diciembre del 2006, donde se diagnosticaron 44 casos de cáncer bucal lo que representó el 3% del total de los mismos, siendo la mayoría hombres entre 50 y 60 años de edad y el

tipo histológico mas frecuente el carcinoma de células escamosas. (46)

En nuestro país según los anuarios de mortalidad del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social, se observó que después de las afecciones cardiovasculares, la segunda causa de muerte son aquellas asociadas y producidas por tumores, en diversas localizaciones anatómicas, reportándose que en realidad sí hay personas que mueren por cáncer en cavidad bucal. (5)

En Venezuela para el año 2000, los tumores en cavidad bucal representaron el 1,70% del total de neoplasias registradas, reportándose 259 fallecimientos por esta causa, encontrándose más frecuentemente en hombres entre 15 y 75 años y en un porcentaje menor en mujeres de las mismas edades . En el estado Miranda, 10% de las muertes por cáncer bucal representan el 1,88% de las neoplasias totales. (5)

En el año 2001, se observó un incremento de mortalidad por cáncer en cavidad bucal, reportándose un total de 296 casos. Los reparos anatómicos susceptibles fueron: Los labios (cara interna y externa), lengua (propiamente, sitios contiguos), encías, piso de boca, paladar duro y blando. (5)

En Caracas, existen 2 Centros Hospitalarios especializados en Oncología de Cabeza y Cuello. El Instituto Oncológico "Luís Razetti" y el "Hospital Oncológico Padre Machado" los cuales laboran de manera interdisciplinaria con los departamentos de cabeza, cuello y partes blandas. Precisamente en este ultimo centro, fue realizado, un estudio epidemiológico, retrospectivo, publicado recientemente en el año 2009, por Rivera y cols. En el mismo fueron evaluados 130 pacientes en el periodo de 1995- 1999, diagnosticados

con cáncer bucal y orofaríngeo, obteniéndose los siguientes resultados: 91 pacientes fueron del sexo masculino (70%) y 39 del femenino (30%). Sus edades oscilaron entre 26 a 86 años, con una media de 63 años. Los casos de CB representaron el 32%, mientras que COF representaron el 61,1%. La ubicación anatómica más frecuente fue la base de la lengua (27/130 casos, 20,8%), seguida de lengua móvil (25/130, 19,2%), las amígdalas (19/130, 14,6%), piso de la boca (11/130, 8,5%), mucosa de reborde alveolar (11/130, 8,5%), y área retromolar (9 / 130, 6,9%). El diagnóstico histopatológico más frecuente fue Carcinoma de Células Escamosas. Según el grado de diferenciación, el bien diferenciado y moderadamente diferenciado representaron el 61 casos (46,9%) cada uno, mientras que los restantes 8 (6,2%) casos se clasificaron como pobremente diferenciado. Sesenta y cuatro (49,2%) y 8 (6,2%) pacientes eran fumadores de tabaco utilizando sólo y únicamente el alcohol, respectivamente, mientras que el combinado de tabaco y alcohol se registró en 58 (44,6%) casos. (47)

5- Aspecto Clínico del Cáncer Bucal por localización anatómica

El CB, puede presentarse en forma de placa blanquecina y/o rojiza, masa exofítica, ulcera, lesión granular o una combinación de ellas. Las lesiones ulceradas pueden presentar bordes elevados e indurados a la palpación. Las lesiones blanquecinas con áreas de eritematosas (leucoplasias moteadas, eritroleucoplasias, etc) tienen una mayor incidencia de cáncer que las blanquecinas homogéneas. (2, 7)

Canceres extremadamente avanzados, pueden presentar crecimientos ulceroproliferativos con áreas de necrosis y extensión a estructuras cercanas como hueso, músculo y piel. En las etapas terminales los pacientes pueden presentar fístulas orocutáneas, sangrado espontáneo, anemia y caquexia. (2, 6, 7)

5.1- Cáncer de Labio Inferior

El CB de labio inferior, representa entre el 25 y el 40% del total de los carcinomas de cavidad bucal, es mucho mas frecuente en hombres que en mujeres, presentándose mas comúnmente entre la quinta y octava década de vida. Las lesiones se presentan por lo general en el borde bermejo hacia las regiones laterales y raramente se localizan en línea media.

La luz ultravioleta y fumar pipa, se relacionan con la aparición de esta lesión, de hecho muchas veces se ve precedida de periodos prolongados de queilitis actínica, seguidos por intervalos de ulceración y formación de costras recidivantes, finalmente la ulceración ya no cicatriza y se presenta con bordes elevados rodeados por una zona indurada.

La metástasis a ganglios submandibulares y submentonianos es rara siendo mas probable es lesiones raras, escasamente diferenciadas. (2, 6, 7, 8)

5.2- Cáncer de Lengua

El CB de lengua, es la lesión maligna, intrabucal, más común, excluyendo el carcinoma labial, representa entre el 25% y el 40% de los carcinomas de células escamosas, y aproximadamente el 50% de las neoplasias bucales. Muestra marcada predilección en hombres entre la sexta y octava década de vida. Las zonas de mayor susceptibilidad a desarrollar carcinoma de este reparo anatómico son la base y sus bordes laterales. Inicialmente las lesiones pueden aparecer como leucoplasia o zonas de eritema que posteriormente se ulceran y producen induración extensa en el tejido circundante. El carcinoma de lengua casi siempre es asintomático, en las últimas etapas cuando ocurre la invasión profunda los pacientes pueden manifestar dolor, disfagia, hipomovilidad de la lengua y alteraciones del habla. La metástasis se produce por lo general tempranamente en el curso de la enfermedad extendiéndose a los ganglios linfáticos submandibular y cervical profundo. En general la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con lesiones mas avanzadas es menor al 30%. (2,6, 7,8)

(Anexo 3)

5.3- Cáncer de Piso de Boca

Es común en hombres de edad avanzada en particular fumadores y alcohólicos crónicos. Representa la segunda localización mas frecuente de los carcinomas intraorales. La mayoría de las lesiones se localizan en áreas anteriores contiguas a las carúnculas, clínicamente suele presentarse como una ulcera indurada e indolora que no cicatriza, sin embargo en algunos casos los pacientes pueden manifestar malestar e irritación, así como hipomovilidad de la lengua en estadios mas avanzados, también puede presentarse en forma de una placa blanca o roja que se ulcera posteriormente. (2, 7)

Es común la invasión a planos profundos con metástasis pronta al triangulo submandibular y a los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior. (2, 6, 7, 8)

5.4- Cáncer de Paladar

En el paladar duro, los carcinomas de células escamosas son relativamente infrecuentes, exceptuando países como la India donde es común el hábito de fumar invertido. (7,8)

Estas se pueden presentar como lesiones papilares exofíticas, siendo el adenocarcinoma mucho mas frecuente en dicha zona, Las lesiones son comúnmente eritroplasicas o se pueden presentar con áreas rojas y blancas que evolucionan gradualmente a una ulceración central irregular. La mayoría de las lesiones son moderadas o pobremente diferenciadas e invaden a menudo las estructuras mas profundas y

metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales y yugulares antes de que existan grandes lesiones ulcerativas o nodulares. (2, 7, 8)

(Anexo 3)

5.5- Cáncer de Mucosa Alveolar

Representan del 4 al 6% de los carcinomas intraorales y tienen comúnmente el aspecto inicial de una leucoplasia verrucosa o de una ulcera con bordes elevados. Las lesiones en zonas posteriores de la mandíbula se presentan mas a menudo que en el maxilar. Estas lesiones suelen ser diferenciadas e invaden el hueso adyacente, a menudo a través de la membrana periodontal cuando existen dientes presentes de hecho uno de los signos clínicos mas característicos de este cuadro es la amplia movilidad, dolor sangrado durante el cepillado y perdidas dentarias en ausencia de enfermedad periodontal así como alvéolos que no cicatrizan postextracción.

En la mandíbula la metástasis suele afectar a los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales. (2, 7, 8)

(Anexo 4)

5.6- Cáncer de Mucosa Yugal

Representa del 1 al 2% de los carcinomas intraorales de células escamosas. Las lesiones suelen presentarse como úlceras a lo largo de la línea oclusal y estas asociadas a una induración periférica causada por la invasión relativamente rápida a planos mas profundos. La mayoría de las lesiones son moderadamente diferenciadas y metastatizan a ganglios linfáticos submandibulares. (2,7)

(Anexo 4)

5.7- Cáncer de Orofaringe

Los carcinomas de paladar blando, úvula y tejidos contiguos a las fauces como los pilares amigdalinos son bastante frecuentes, representa aproximadamente el 15% de los casos, sus características clínicas son similares a las de los carcinomas de cavidad bucal, pero la presencia de metástasis a distancia y la invasión a estructuras adyacentes es alta, entre los síntomas iniciales referidos por estos pacientes se encuentran el dolor y la disfagia.

Aproximadamente 3 de 4 carcinomas de orofaringe se ubican en paladar blando y zona tonsilar.

(Anexo 4)

6- Clasificación TNM

El sistema universalmente empleado para el estadiaje clínico de los tumores de la cavidad bucal y del resto de la economía en general, es el sistema TNM, propuesto por la U.I.C.C. (Union International Contre le Cancer) y por el A.J.C.C. (American Joint Committee for Cancer Staging and End-Resulting Reporting). Codificamos los tumores en su categoría T (tumor primario), N (adenopatías regionales) y M (metástasis a distancia). El estadiaje TNM, que desarrollaremos en un punto posterior, es fundamental para el enfoque terapéutico, y por lo tanto para la supervivencia del paciente con cáncer. (2,6)

6.1- Definición TNM

6.1.1 Tumor Primario (T)

TX: No puede evaluarse el tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor de 2 cm o menos en diámetro mayor

T2: Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm

T3: Tumor más de 4 cm en dimensión mayor

T4: (labio) Tumor invade las estructuras adyacentes

6.1.2 Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en un sólo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en dimensión mayor

N2: Metástasis en un sólo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión mayor; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en dimensión mayor; o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en dimensión mayor

N2a: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión

N2b: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor

N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor

N3: Metástasis en un ganglio linfático más de 6 cm en su dimensión mayor.

En evaluación clínica, se deberá medir el tamaño real de la masa ganglionar y se deberá dar tolerancia para los tejidos blandos que intervienen. La mayoría de las masas que tienen más de 3 centímetros en diámetro no son ganglios solos sino ganglios aglomerados o tumor en los tejidos blandos del cuello. Hay tres etapas de ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3. No se requiere el uso de subgrupos a, b y c pero se

recomienda. Los ganglios de línea media se consideran ganglios homolaterales. (2,6)

6.1.3 Metástasis distante (M)

MX: No puede evaluarse la presencia de metástasis distante

M0: No hay metástasis distante

M1: Metástasis distante

Clasificación TNM

Tabla 1

T	N	M
Tumor	Nódulo	Metástasis
Tis: Carcinoma in situ	N0: ganglios no palpables	M0: sin metástasis
T1: Tumor < 2 cm de diámetro	N1: ganglio ipsilateral palpable	M1: evidencia clínica o radiográfica de metástasis
T2: Tumor de 2 a 4 cm de diámetro	<p>N2: ganglios ipsilaterales o contralaterales palpables de 3 a 6 cm. Se subdivide en</p> <ul style="list-style-type: none"> • N2a: un ganglio ipsilateral, entre 3-6 cm • N2b: ganglios ipsilaterales, entre 3-6 cm • N2c: ganglios contralaterales o ilaterales, entre 3-6 cm 	

T3: Tumor 4 cm de diámetro	N3: ganglios contralaterales o bilaterales palpables, de más de 6 cm.	
T4: Tumor que invade tejidos contiguos		

Fuente: Barnes L. Pathology & Genetics Head and Neck. World

Health Organization Classification of Tumours. Lyon. 2005. Pag. 165

6.2 Estadíos de la Clasificación TNM

Etapa 0

Tis, N0, M0

Etapa I

T1, N0, M0

Etapa II

T2, N0, M0

Etapa III

T3,	N0,	M0
T1,	N1,	M0
T2,	N1,	M0
T3, N1, M0		

Etapa IVA

T4,	N0,	M0
T4,	N1,	MO
Cualquier T, N2, M0		

Etapa IVB

Cualquier T, N3, M0

Etapa IVC

Cualquier T, Cualquier N, M1

Estadíos de la Clasificación TNM

Tabla 2

Estado	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
IV	T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N0M0 Cualquier M1

Fuente: Barnes L. Pathology & Genetics Head and Neck. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. 2005. Pag.165

7. Sistemas de gradación histológica

Se tomaron a en cuenta dos sistemas de Gradación Histológica:

- Clasificación de Broders: Se fundamenta en el grado de diferenciación y en la queratinización de las células tumorales. De acuerdo con ello, considera a los tumores como bien, moderadamente o pobremente diferenciados.
- Clasificación de Anneroth: Sistema de puntuación sumatorio que considera los parámetros: grado de queratinización, polimorfismo nuclear, número de mitosis por campo, patrón y estadio de invasión así como grado de infiltración linfoplasmocitaria. (56)

7.1- Clasificación de Broders o Grading de neoplasias malignas.

Se clasifican en grado I, II y III de Broders, de acuerdo al grado de diferenciación celular, al pleomorfismo y a la pérdida de cohesión.

- Grado I de Broders: el 25% de las células de la neoplasia maligna están indiferenciadas.
- Grado II de Broders: el 50% de las células de la neoplasia maligna están indiferenciadas.
- Grado III de Broders: el 75% o más de las células de la neoplasia maligna están indiferenciadas. (56)

De acuerdo a esto es posible establecer un pronóstico.

7.2- Clasificación de Anneroth.

Tabla 3

Parámetros morfológicos	Puntos			
	1	2	3	4
Grado de queratinización	Alta (>50% de las células)	Moderada (20-50 % de cels.)	Mínima (5-20% de cels.)	Sin queratin (0-5% de cels.)
Polimorfismo nuclear	Escaso (>75% céls maduras)	Moderado (50-75% cl. mad.)	Abundante (25-50% cl. mad.)	Extremo (0-25% cl. mad.)
Número de mitosis por campo	0-1	2-3	4-5	>5
Patrón de invasión	Expansivo, bordes infiltrativos bien delimitados	Infiltrante, cordones sólidos, bandas y/o nidos	Pequeños grupos de cordones de células infiltrando (>15)	Marcada diseminación celular en pequeños grupos (>15)
Estadio de invasión (profundidad)	Carcinoma <i>in situ</i>	Invasión exclusivamente de la lámina propia	Invasión musculatura subyacente	Invasión profunda afectando estroma o hueso subyacente.
Infiltración linfoplasmocitaria	Marcada	Moderada	Leve	Nula

La puntuación del sistema se obtiene sumando los puntos considerados para cada uno de los parámetros morfológicos.

Fuente: Muñoz M. Estadios precoces de cáncer oral: pronóstico en relación con gradación histológica, linfagiogénesis intratumoral y expresión de factor de crecimiento endotelial vascular Tipo-C (VEGFC). España. 2006

8- Aspecto Histopatológico del Carcinoma Espinocelular

El CB se diagnostica mediante una exploración histopatológica de una biopsia representativa de tejido neoplásico. Es común en todas las lesiones la presencia de invasión hacia tejido conjuntivo subyacente y la posibilidad de que las células malignas erosionen los vasos linfáticos y sanguíneos, haciendo posible su transporte a distancia (metástasis). De los tipos histológicos, el más frecuente es el carcinoma de células escamosas o espinocelular. (2, 7, 8)

Son evidentes la presencia de perlas de queratina y la queratinización de células individuales, también es típica la invasión a estructuras subyacentes en la forma de células hipercromáticas, sin importar la naturaleza del tejido ya sea óseo, muscular, adiposo o nervioso, infiltrando y destruyendo los mismos. Las células cancerosas invasoras instalan una reacción inflamatoria y se rodean por linfocitos y células plasmáticas. Las células individuales muestran características de malignidad, pleomorfismo nuclear con hipercromatismo gran número de mitosis y cantidad de queratinización entre ellos, mostrando esencialmente los mismos cambios que se ven en un epitelio displásico. (7, 8)

Aunque todos los carcinomas tienen alguna capacidad de metastatizar, existe una gran diversidad en el potencial invasivo de este carcinoma. Este potencial está correlacionado en cierta medida con la variedad histológica que el mismo posee. (2, 7, 8)

Esta variedad se relaciona con la magnitud o grado de la diferenciación que presentan las células tumorales y la similitud entre la arquitectura del tejido y el epitelio plano estratificado normal. Los tumores que producen cantidades importantes de queratina y presentan algunos rasgos de maduración desde las células basales a queratina se consideran bien diferenciados. Los tumores que producen escasa o nula formación de queratina, pero en los cuales el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, a pesar de su importante desviación de la normalidad, se consideran moderadamente diferenciados. Los tumores que no producen queratina, tienen poco parecido con el epitelio plano estratificado, muestran una significativa falta de patrón estructural normal y de cohesión de las células y presentan anormalidades celulares extensas y se designan como poco diferenciados. (8)

(Anexo 5)

Casi todos los carcinomas de células escamosas son lesiones de moderadas a bien diferenciadas. Por regla general, los carcinomas de labio inferior tienden a ser bien diferenciados, los que se presentan en los bordes laterales de la lengua suelen ser moderadamente diferenciados y los que afectan a la región amigdalina tienden a ser poco diferenciados. (7, 8)

Aunque en el comportamiento biológico de un tumor influyen una serie de factores diferentes como las estructuras anatómicas y las vías de drenaje linfático, el grado de diferenciación parece ser muy importante en la determinación de su velocidad de crecimiento y, en último término, en su tendencia a metastatizar. (8)

9- Bases Moleculares del Cáncer Bucal y Orofaringeo

El cáncer es una proliferación incontrolada de células que expresan diversos grados de fidelidad a sus precursores. Aunque no han sido identificadas las causas de la mayoría de los cánceres y los mecanismos de la carcinogénesis son poco claros, se cuenta con considerables datos acerca de los tributos biológicos de las neoplasias. (7)

La carcinogénesis es el mecanismo a través del cual se desarrolla una neoplasia maligna. Hay muchas lagunas en la literatura científica sobre este tema, si bien, poco a poco determinadas fases de la carcinogénesis van quedando esclarecidas. (26)

9.1- Ciclo Celular

La acción de diversos oncogenes, aparece implicada en fenómenos de proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como en la capacidad de diseminación y metástasis de las células neoplásicas. (34)

Los oncogenes codifican proteínas llamadas oncoproteínas, similares a los productos normales de los protooncogenes, salvo que las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes y su producción no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas. (34)

Los factores de crecimiento estimulan la proliferación de las células normales y se cree que muchos de ellos intervienen en la tumorigénesis (mutaciones). La proliferación celular puede seguir los siguientes pasos:

- Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico existente en la membrana celular.
- Activación del receptor del factor de crecimiento que, a su vez, activa a varias proteínas transductoras de señales existentes en la capa interna de la membrana plasmática.
- Transmisión por el citosol de la señal transducida hasta que llega al núcleo. Inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción del ADN.
- Paso de la célula al ciclo celular, por el que progresa hasta que se produce su división. (34)

Los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana que sufren una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren activaciones persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis. (34)

Recientemente, se ha intensificado el interés de los investigadores en la expresión de receptores de factores de crecimiento codificados por proto-oncogenes c-erb B en el desarrollo de cáncer bucal. Uno de estos receptores es el receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico, que se une a ErbB-1, mientras que el factor de diferenciación neural (NDF) es el ligando preferente para ErbB-3 y ErbB-4. Estos receptores están involucrados en la proliferación y diferenciación celular, y su activación aberrante o su sobre-expresión puede contribuir al desarrollo y progresión tumoral. (34)

Todas las rutas estimuladoras e inhibidoras del crecimiento y proliferación celular convergen en un complejo aparato molecular presente en el núcleo denominado reloj del ciclo celular. Dicho reloj se descontrola en prácticamente todos los tipos de cánceres humanos. (34)

La progresión ordenada de las células a través de las distintas fases del ciclo celular depende de las ciclinas, de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y de sus inhibidores. Las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y de las CDK favorecen la proliferación celular. (34)

9.2- Genes supresores del cáncer

Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular: la regulación de la expresión génica, control del ciclo celular, programación de la muerte celular y estabilidad del genoma. La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce, en ocasiones, al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos. (26, 34)

9.2.1- Gen Rb

El gen del retinoblastoma es el primer gen supresor de tumores conocido⁽²⁴⁾. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína Rb se inactiva, por lo que el freno

desaparece y la célula atraviesa el punto de control G1-S. Si falta la proteína Rb o si una mutación altera su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará despreocupadamente hacia la fase S. (34)

La ciclina D1 es una proteína inestable fundamental para la progresión de G1 mediante la activación del complejo CDK4/6 que lleva a la fosforilación de la proteína pRB. La fosforilación de la proteína pRB es esencial para la continuación del ciclo celular. Si pRB no está fosforilada se bloquea el ciclo celular. Se ha encontrado sobreexpresión de Ciclina D en carcinomas orales. pRb Fosforilada libera un factor de transcripción que induce la activación de los genes que regulan la síntesis de ciclina E y ciclina A:

— La síntesis de ciclina E comienza en la fase G1 tardía. Esta ciclina se une a la CDK2, formando un complejo activo que induce la síntesis de las enzimas y proteínas necesarias para la producción de ADN.

— La ciclina A tiene la misión de activar a la CDK1 durante la fase S. El complejo ciclina A/CDK1 promueve, durante la fase G2, la síntesis de las proteínas implicadas en la mitosis. Estas proteínas conducen finalmente a la división de la célula en la fase M. (36-37-38)

Las CDK también son reguladas por los llamados inhibidores de las CDK (CDKI), de los cuales encontramos dos familias en mamíferos: la familia de p21 (p21^{Cip1/ WAF1}), p27^{Kip1}, p57^{Kip2}) y la familia INK4 (p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p18^{INK4c}, p19^{INK4d}). (37)

La p16 se une al complejo CDK4/CDK6 impidiendo su asociación con la ciclina D1 dando como resultado la

detención del ciclo celular en G1 mediante la no fosforilación de pRB. (39)

El CDKI p27^{Kip1} comparte secuencias homólogas con p21 y actúa como un regulador negativo del ciclo celular implicado en la detención en la fase G1 mediante un mecanismo independiente de p53. (37)

9.2.2- Gen p53

Este gen, en condiciones de normalidad, codifica una fosfoproteína nuclear (proteína natural o salvaje) que actúa como un regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis. Cuando ocurren mutaciones en p53, se produce una síntesis anormal de proteína, proteína p53 mutada, que tiende a estabilizarse y acumularse en el núcleo. Esta proteína mutada pierde su capacidad supresora del crecimiento celular. La regulación negativa del p53 sobre la replicación ocurre ante diferentes tipos de agresiones en el ADN, aumentando entonces la cantidad de proteína nuclear p53. La consecuencia inmediata del incremento de p53 es la detención del ciclo celular en G1, actuando mientras los mecanismos de reparación del ADN. (36, 37)

Si la reparación del ADN es satisfactoria, p53, activará a un gen denominado mdm2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo celular. Si las alteraciones del ADN son muy extensas y el daño no puede ser reparado, la proteína p53 puede inducir el inicio de muerte celular fisiológica (apoptosis). De esta forma, la proteína salvaje p53 actúa como un verdadero guardián de la integridad del genoma, estableciendo la posibilidad de que las células

dañadas reparen su ADN, previniendo la inestabilidad genómica. (36, 37)

La p53 bloquea el ciclo celular mediante la inducción de la proteína p21, inhibidora de las CDK. La p21 bloquea la transición G1-S y bloquea también directamente la replicación del ADN en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la actividad de la proteína PCNA sobre la ADN polimerasa α . También se ha visto como la p21 puede actuar por otro mecanismo independiente de la p53. (36-37)

El gen p53 bloquea también la angiogénesis, posible favorecedora del desarrollo y la diseminación tumoral, a través de la secreción de trombospondina-1 (TSP-1) por parte de los fibroblastos; de esta forma, en las células transformadas, la ausencia de p53 favorecería la inducción de la angiogénesis mediante una disminución de la secreción de TSP-1. (27)

Así se han descrito mutaciones del p53 en más de 51 tipos de cáncer correspondientes a diferentes tejidos del cuerpo humano. El patrón mutado de esta proteína se correlaciona a una mayor agresividad tumoral, metástasis y una menor supervivencia a los 5 años. (27)

Tales resultados se aplican a cánceres de colon, pulmón, cuello uterino, vejiga, próstata, mama, piel y más recientemente tumores de la cavidad oral, es por ello que el estatus del gen p53 es un buen indicador pronóstico. (27)

Ante diversos daños celulares el gen p53 favorece la expresión de la proteína inhibidora de las cinasas dependientes de las ciclinas. (27)

9.2.3- Gen p73

En condiciones adecuadas, de igual manera que el gen p53, puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis. (40)

9.2.4- Genes BRCA-1 Y BRCA-2

Son 2 genes supresores del cáncer. Ni el BRCA-1 ni el BRCA-2 se encuentran inactivados en la mayoría de los carcinomas de células escamosas, por lo que se cree, que existen nuevos genes supresores tumorales implicados (34). Tal es el caso del gen supresor tumoral FHIT que ha aparecido recientemente alterado en algunas líneas celulares de carcinomas de cabeza y cuello (39), aunque todavía no está muy claro este papel y se necesitan más estudios para corroborarlo. (40)

9.3- Apoptosis

Existen básicamente dos formas de muerte celular: apoptosis y necrosis. Apoptosis es un término griego que hace referencia a la caída de los pétalos de las flores o de las hojas de los árboles. El proceso de apoptosis tarda aproximadamente 30 minutos. Los fenómenos que se producen son: la ruptura del citoesqueleto y las organelas, el encogimiento celular, brote de yemas en la membrana celular, condensación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos o las células vecinas. La necrosis, al contrario que la apoptosis, provoca una respuesta inflamatoria debido a que la célula se hincha provocando la ruptura de la membrana celular y liberando al exterior todo su contenido. (41)

La apoptosis es un proceso activo, genéticamente controlado y destinado a la autoeliminación celular. Es un fenómeno imprescindible para mantener la homeostasis, ya que el crecimiento celular mediante la proliferación celular debe ser equivalente a la degradación tisular mediante muerte celular o apoptosis (42). Distinguimos 3 fases en el proceso apoptótico: iniciación, ejecución y degradación. La fase de iniciación es activada por una gran variedad de señales que incluyen el daño del ADN, hipoxia, falta de nutrientes, factores de crecimiento u hormonas y la activación de los receptores de la muerte. Las señales que estimulan las dos fases siguientes son menos variadas. La apoptosis es regulada por un gran número de moléculas como la familia bcl-2, el factor de necrosis tumoral (TNF), genes supresores de tumores, oncogenes, factores mitocondriales y la familia de las caspasas. Por el momento se conocen dos mecanismos para llevar a cabo la apoptosis:

— Mecanismo extrínseco: activación transmembrana de los receptores de muerte de la superfamilia del TNF que lleva a la activación de la caspasa -8. La unión del TNF- α al receptor Fas (miembro de la familia de los receptores del TNF) conduce al reclutamiento de la forma zimógena de la caspasa -8 para formar un complejo llamado "complejo de inducción de la señal de muerte" (DISC). DISC activa la caspasa -8 comenzando la cadena de proteólisis de las caspasas 3, 6, 7 y terminando en la apoptosis. Por otro lado la activación de Fas hace que la caspasa-8 provoque la escisión de Bid en t^cBid, lo que inducirá cambios apoptogénicos mitocondriales.

— Mecanismo intrínseco: inducido por el estrés celular, implicando a la mitocondria que libera factores apoptogénicos como el citocromo c, el factor inductor de la apoptosis (AIF),

ATP, proteínas del sock calórico y Diablo/Smac. El citocromo c junto con el ATP y el factor activador de la proteasa apoptótica (Apaf-1) forman un complejo llamado apoptosoma, que regula la activación de la caspasa-9 que a su vez activará como en el mecanismo extrínseco a las caspasas 3,6 y 7. (41)

Junto con este complejo mecanismo de activación apoptótica hay que reseñar la existencia de moléculas inhibitoras de la apoptosis (IAPs) que son: NIAP, CIAP1, CIAP2 y la proteína apoptótica inhibidora del cromosoma X (XIAP). También se ha visto como el Factor Nuclear kappa B aumenta el proceso cancerígeno mediante la disminución de la apoptosis mediada por TNF^(64,65). La survivina es una IAP recientemente descubierta. Se encuentra sobreexpresada en gran número de neoplasias, pero suele ser indetectable en la mayoría de los tejidos sanos diferenciados. (43)

La p53 elimina selectivamente las células estresadas o dañadas mediante apoptosis protegiendo al organismo del desarrollo de tumores. p53 puede mediar la apoptosis a partir de la regulación de bcl-2, de la superfamilia del receptor TNF y también de un modo independiente mediante la regulación de Fas o afectando al potencial de la membrana mitocondrial. (41)

La inclusión de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico patológico de las biopsias, tanto de lesiones potencialmente malignas como de carcinomas de células escamosas, pueden mejorar ostensiblemente la detección de alteraciones invisibles al microscopio. Ello facilitará una terapia más eficaz en casos donde se detecten alteraciones genéticas en la mucosa oral. En un futuro próximo se podrá identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer oral. (33)

En una investigación realizada por Ponce y col (2008), donde fueron evaluados los marcadores de proliferación celular Ki-67 y PCNA y los oncógenes p53, p21 y c-erbB2, en pacientes con carcinoma espinocelular localizado en la cavidad oral, se analizaron las biopsias de 52 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral, observadas en el Hospital Oncológico "Padre Machado" entre 1995 y 1999, se les evaluó, con técnicas de inmunohistoquímica, las moléculas de proliferación celular PCNA y Ki-67 y los oncógenes p53, p21 y c-erbB2. Obteniéndose los siguientes resultados: La proporción de resultados positivos en inmunohistoquímica fue el siguiente: PCNA 90,4 %, p21 63,5 %, Ki-67 53,8 %, p53 48,1 % y el c-erbB2 con 3,8 %. La permeación vascular y el grado de diferenciación fue significativo en este estudio en correlación con la presencia de p53, p21, c-erbB2, PCNA y Ki-67 concluyendo con que El PCNA y p21, fueron los biomarcadores encontrados más frecuentemente. La permeación vascular, el grado histológico tienen relación estadísticamente significativa con todos los biomarcadores en estudio. (27)

II- MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material

El presente estudio se realizó tomando como referencia la información presente en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Cáncer Espinocelular de cavidad bucal y orofaringe, provenientes del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti” de Caracas.

1.1- Tipo de Estudio

La presente investigación posee un diseño de carácter transversal, descriptivo, retrospectivo, exploratorio y epidemiológico.

1.2- Lugar de la investigación:

Servicio de Historias Médicas y de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti” de Caracas.

1.3- Selección de la Muestra:

Se evaluaron las Historias Clínicas de los pacientes diagnosticados con Carcinoma Espinocelular, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti”, en el periodo comprendido entre los años 2001-2008.

Fueron revisados 359 casos de Carcinoma Espinocelular, de un total de 29.676 pacientes atendidos en dicho periodo, Solo fueron incluidos en el estudio, los pacientes con Carcinoma Espinocelular, de cavidad bucal y orofaringe; excluyendo del estudio las historias clínicas con otros diagnósticos.

1. 4- Población a Estudiar

Conjunto de historias de pacientes diagnosticados con Cáncer Espinocelular de Cavidad Bucal y Orofaringe, en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti” en el periodo 2001-2008.

2. Métodos

2.1.- Instrumento de Recolección de Datos

La recolección de datos fue realizada en una ficha sociodemográfica, diseñada para tal fin, donde fueron vaciados los datos de las historias clínicas revisadas (Anexo 1), analizándose las siguientes variables: edad, género, diagnóstico, grado de diferenciación histológica, localización anatómica, clasificación TNM, uso de tabaco y alcohol y antecedentes de infecciones de transmisión sexual.

Posteriormente se efectuó la codificación de cada una de las variables de los casos estudiados, en el periodo 2001- 2008, en una tabla mediante el programa Excel. (Anexo 2)

2.2- Análisis Estadístico

Como las variables descritas en el estudio son de carácter nominal, se utilizó el estadístico de Chi cuadrado, con un nivel de significancia de ($P < 0,05$).

Para hacer las correlaciones entre las variables, se aplicó el estadístico de Spermán, para medir el grado de asociación entre ellas.

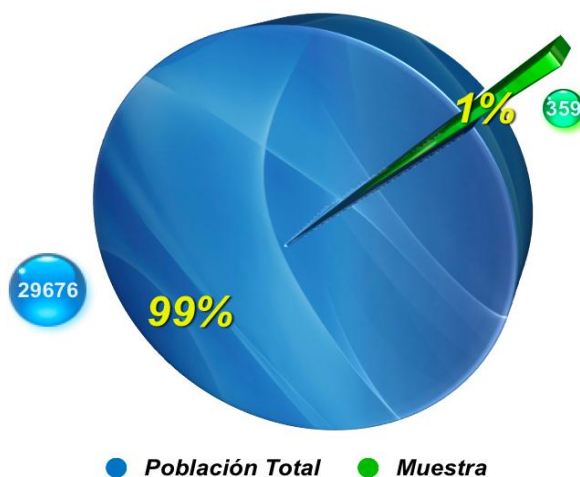
III- RESULTADOS

1- Distribución de acuerdo al número total de pacientes.

En esta investigación fueron estudiados 359 casos de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo, de un total de 29.676 pacientes atendidos en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico Dr. "Luis Razetti," en la ciudad de Caracas, conocido como un importante centro de referencia Nacional, en el periodo 2001-2008. Como lo demuestra la Fig. 1

Fig. 1

Distribución de casos diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo con respecto a la población total.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaríngeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luis Razetti". 2001-2008.

2- Distribución de acuerdo a los grupos de edad

En cuanto a la distribución de de los pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico Luis Razetti; se observo que, de la población estudiada de 359 casos, la menor edad fue de 12 años y la mayor de 94 años, con un promedio de 59,43 años, y una desviación típica de 14,19.

Como puede notarse en la Fig. 2; en cuanto la distribución de Cáncer bucal y orofaríngeo de acuerdo a grupos de edad, se encontró solo 1 caso en el rango correspondiente de 10 a 20 años de edad lo que representa (0,3 %) del total, entre 21 a 30 años de edad son encontrados 10 casos (2,8%), mientras que de 31 a 40 años se diagnosticaron a 25 casos (7%) del número total. Cabe destacar el porcentaje de un (10,1%) de los primeros tres grupos observados correspondiente a pacientes menores de 40 años de edad.

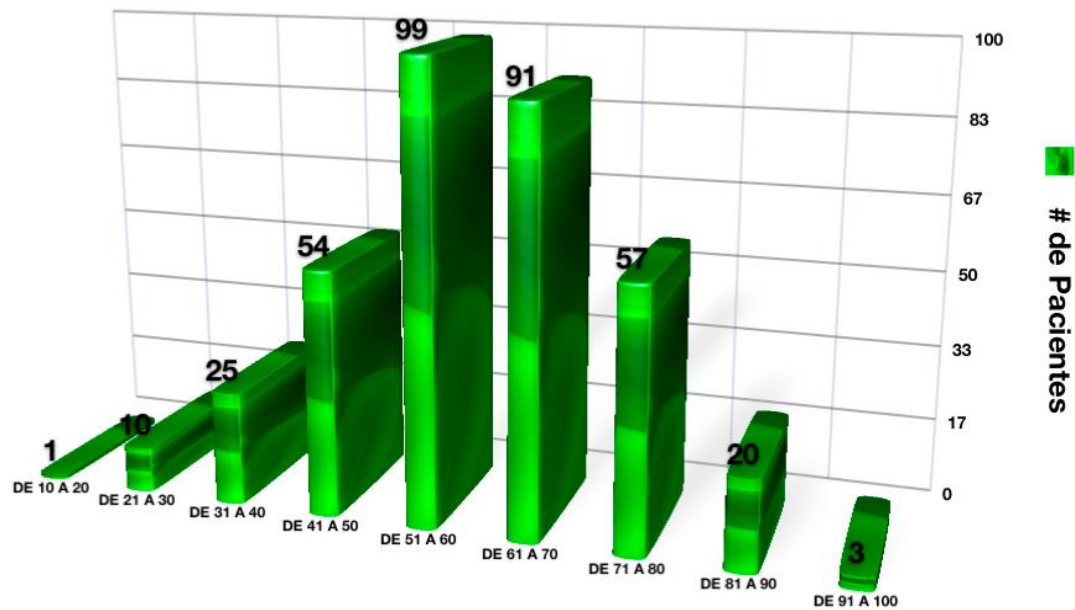
Entre 41 a 50 años de edad, fueron encontrados 53 casos (14,8%), en el grupo correspondiente de 51 a 60 años de edad, el cual constituyó el grupo mas numeroso se encontraron 99 casos (27,6%), seguido del grupo comprendido de 61 a 70 años con 91 casos lo que representó un 25,3%, siendo el mismo, el segundo más numeroso de todos.

En el grupo de 71 a 80 años, fueron encontrados 57 casos (15,9%), en el rango de 81 a 90 años se observaron 20 casos (5,6%), mientras que en el último grupo, correspondiente a 91 a

100 años de edad, se encontraron solo 3 sujetos correspondientes al 0,8% del total estudiado.

Fig. 2

Distribución de de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a Grupos de Edad.



\bar{X} = 59 años +/- 14

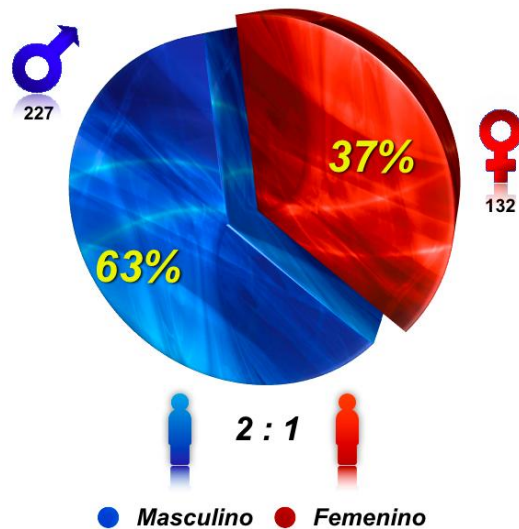
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

3- Distribución de acuerdo al género.

Se evidenció que de 227/ 359 (63,2%) pertenecen al género masculino, mientras que 132/359 (36,8%) de los casos restantes, correspondieron al género femenino.

Fig. 3

Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al género.



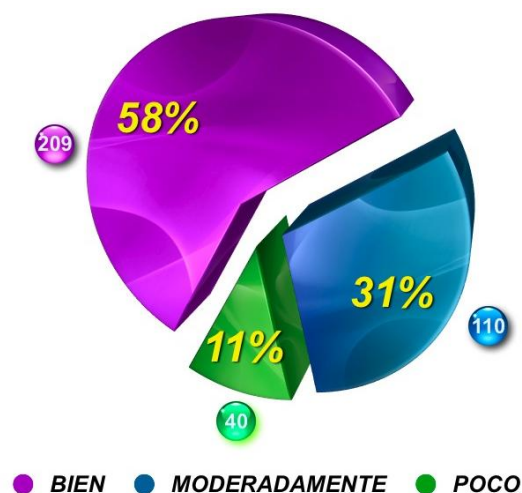
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

4- Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Histológica.

Se pudo evidenciar que en 209 casos (58,2%) se observó un grado histopatológico bien diferenciado, en 110 casos (30,6%), fue moderadamente diferenciado y en 40 casos (11,1%) presentaron un grado histopatológico poco diferenciado. Interesantemente no se observó ningún caso de carcinoma indiferenciado. Como se demuestra en la Fig. 4

Fig. 4

Distribución pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al Grado de Diferenciación Histológica.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaríngeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

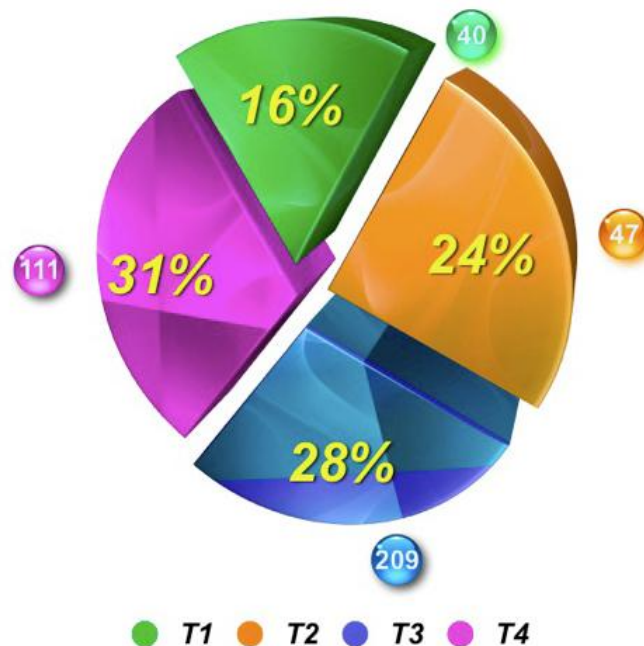
5- Distribución de pacientes de acuerdo la Clasificación TNM.

5.1- Distribución de acuerdo al Tamaño del Tumor.

Como se ilustra en la Fig. 5; T1 correspondió a 58 sujetos (16,2%) de los casos, T2 representó 88 sujetos (24,5%) de los casos, T3 y T4, fueron los más representativos del grupo con 101 sujetos (28,1%) y 112 sujetos (31,2%) respectivamente.

Fig. 5

Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al Tamaño del Tumor.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaríngeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

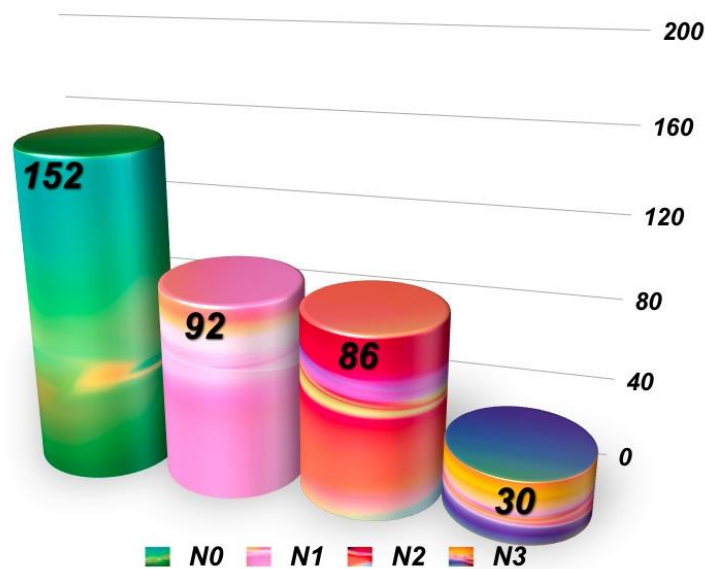
5.2- Distribución de acuerdo al número de Ganglios Afectados.

En la muestra analizada 152 sujetos representando un (42,3%) correspondieron a N0, seguidos de 91 sujetos (25,3%) que constituyeron a N1, 86 sujetos (24%) a N2, y en menor porcentaje 30 sujetos (8,4%) a N3; como se observa la Fig. 6.

Fig. 6

Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al número de Ganglios Afectados.

DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE GANGLIOS AFECTADOS



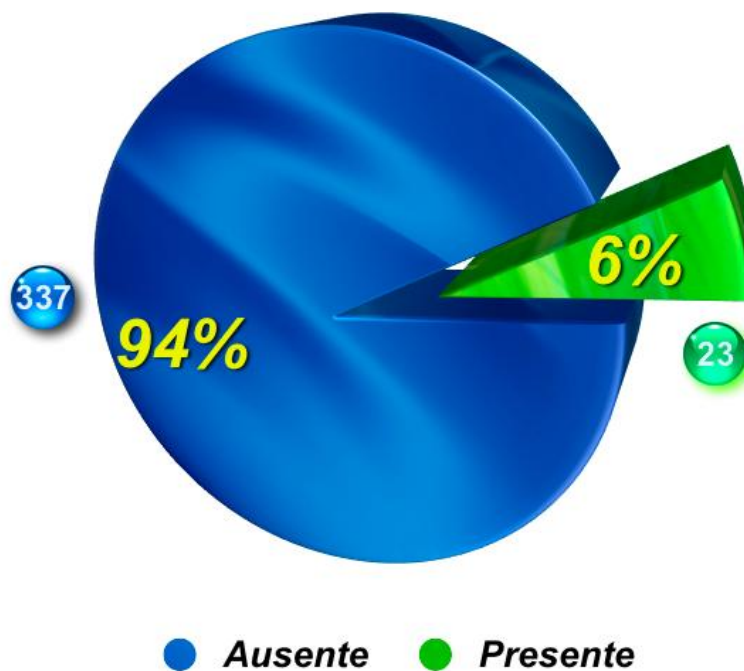
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

5.3- Distribución de acuerdo a la presencia de Metástasis.

En la muestra estudiada 336 sujetos (93,6%) de los casos se encontraron libre de metástasis, mientras que 23 sujetos (6,4%) restante, si presentaron metástasis; de acuerdo a lo ilustrado en la Fig. 7.

Fig. 7

Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico "Luis Razetti" de acuerdo a la Presencia de Metástasis.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luis Razetti". 2001-2008.

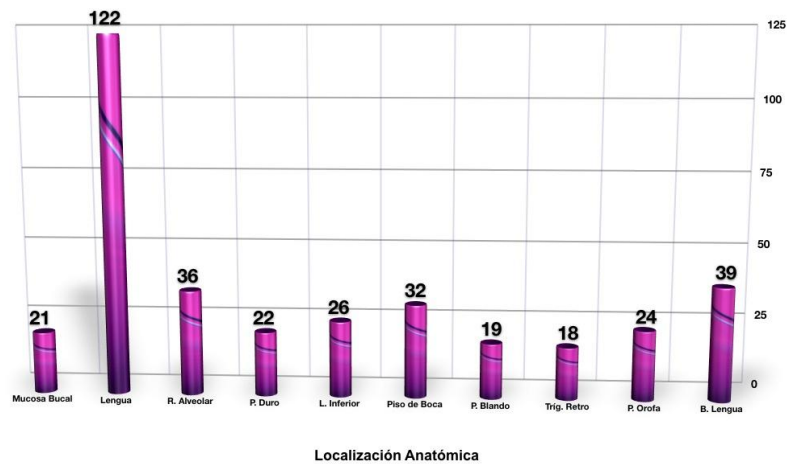
6- Distribución de acuerdo a la localización anatómica.

La Fig. 8 demuestra que, la localización más frecuente en cavidad bucal, fue la lengua con 122 sujetos (34%), seguido de la mucosa de reborde alveolar con 36 sujetos (10%), piso de boca es la tercera en orden de aparición con 32 sujetos (8,9%), labio inferior con 26 sujetos (7,2%) y paladar duro con 22 sujetos (6,1%).

En cuanto a las localizaciones anatómicas de orofaringe, la más común corresponde a base de lengua con 39 sujetos (10,9%), pilares orofaríngeos con 24 sujetos (6,7%), paladar blando con 19 sujetos (5,3%) y trígono retromolar con 18 sujetos (5%) del total de los casos estudiados.

Fig. 8

Distribución de pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a la Localización Anatómica.



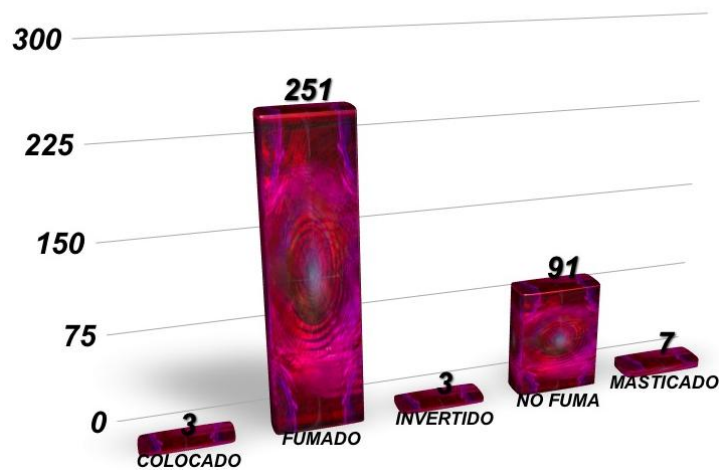
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

7 - Distribución de acuerdo al Tipo de Tabaco consumido.

De acuerdo a lo expresado en la Fig. 9, demuestra que 251 sujetos (69,9%) tenían el hábito tabáquico fumado, en específico cigarrillos, 7 sujetos (1,9%) el hábito de tabaco masticado, 3 sujetos (0,8%) tabaco colocado y 3 sujetos (0,8%), refirieron el hábito de fumar de forma invertida.

Fig. 9

Distribución de acuerdo al Tipo de Tabaco consumido de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al Tipo de Tabaco consumido.



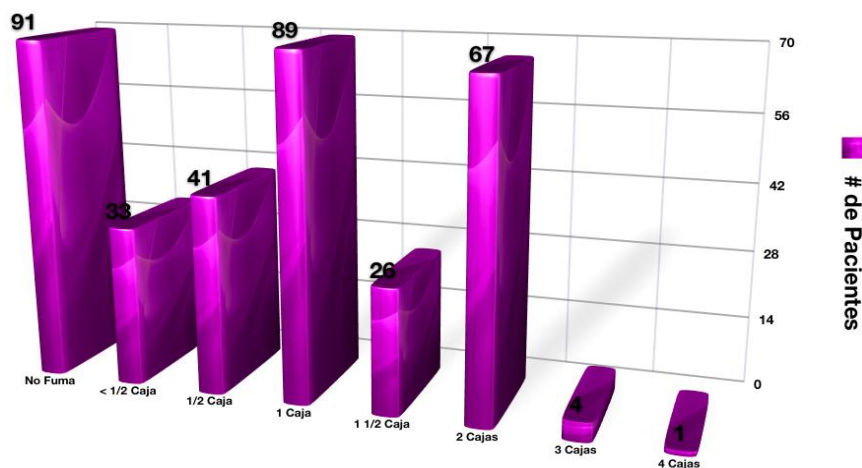
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

8 - Distribución de acuerdo a la frecuencia del hábito tabáquico fumado expresado en cajas de cigarrillo por día.

De la muestra estudiada 33 sujetos (9,2%), consumía menos de media caja diaria de cigarrillos, 41 sujetos (11,4%) refirieron consumir media caja por día, 89 sujetos (24,8%), refirieron consumir una caja, 26 sujetos (7,2%), una caja y media por día, 67 sujetos (18,7%), refirieron un consumo diario de dos cajas, 4 sujetos (1,1%), tres cajas por día y 1 sujeto (0,3%), cuatro cajas. Fig. 10

Fig. 10

Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a la frecuencia del hábito tabáquico fumado expresado en cajas de cigarrillo por día.



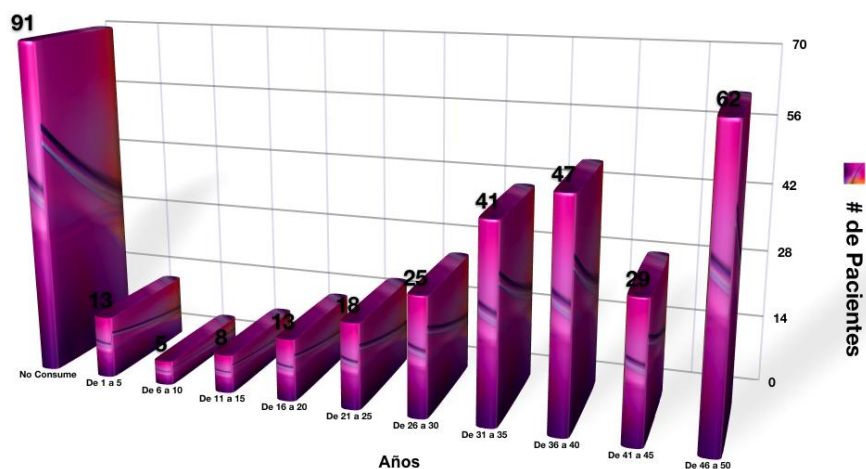
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

9 - Distribución de acuerdo al tiempo de exposición del hábito tabáquico.

Como se expresa en la Fig. 11, en el periodo comprendido de 1 a 5 años, 13 sujetos (3,6%) de los casos mantuvieron dicho hábito, 5 sujetos (1,4%) de 5 a 10 años, 8 sujetos (2,2%), de 10 a 15 años, 13 sujetos (3,6%), de 15 a 20 años, 18 sujetos (5%), de 20 a 25 años, 25 sujetos (7%), de 25 a 30 años, 41 sujetos (11,4%), de 30 a 35 años, 47 sujetos (13,1%), de 35 a 40 años, 29 sujetos (8,1%), de 40 a 45 años, 62 sujetos (17,3%), de 45 a 50 años, en contraste con un grupo de 91 sujetos (25,3%) que niega dicho hábito.

Fig. 11

Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo al tiempo de exposición del hábito tabáquico.



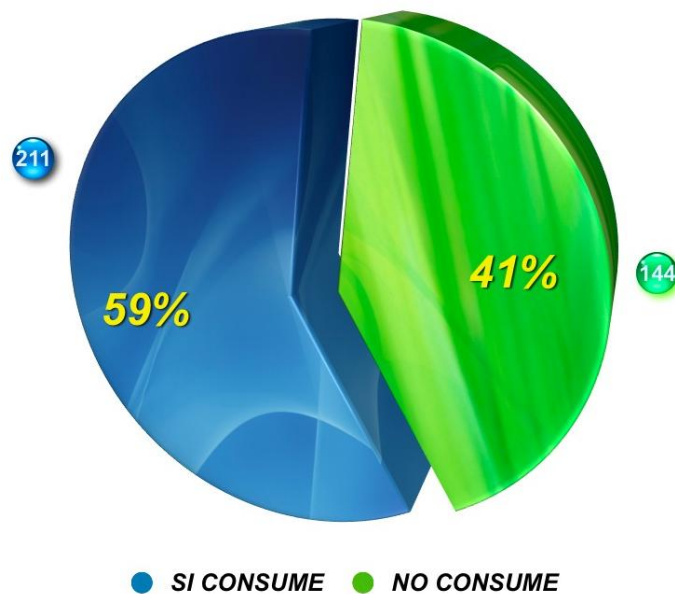
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

10 - Distribución de acuerdo al consumo de alcohol.

Como se ilustra en la Fig. 12; 211 sujetos (59%), refrieron ingerir alcohol frecuentemente, mientras que 144 sujetos (41%), negaron dicho consumo.

Fig. 12

Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico "Luis Razetti" de acuerdo al consumo de alcohol



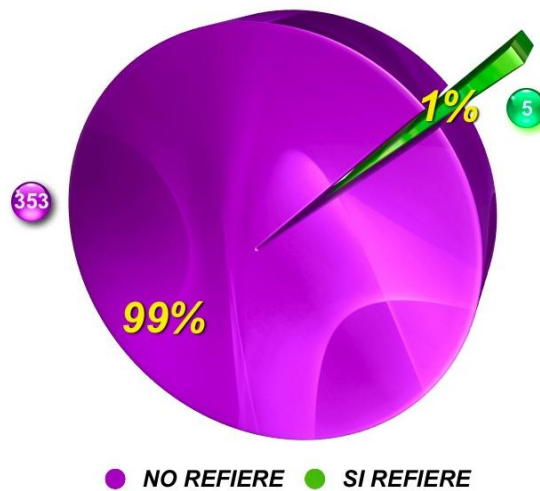
Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luis Razetti". 2001-2008.

11- Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a Antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual.

La Fig. 13, demuestra que 353 sujetos (98,3%), negaron antecedentes de Enfermedades de Transmisión Sexual, mientras que solo 5 sujetos (1,4%) restante, respondieron positivamente.

Fig. 13

Distribución de pacientes diagnosticados con Cáncer bucal y orofaríngeo en el Hospital Oncológico “Luis Razetti” de acuerdo a Antecedentes de Enfermedades de Transmisión Sexual.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luis Razetti”. 2001-2008.

12- Correlación entre el cruce de las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tamaño del Tumor (T).

De acuerdo a la distribución entre el cruce de variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tamaño del Tumor, según lo observado en la Tabla 4, en cuanto a T1, 32 casos fueron bien diferenciados, 23 moderadamente diferenciados y 3 poco diferenciados; en lo que respecta a T2, 58 de los casos estudiados fueron bien diferenciados, 24 moderadamente diferenciados y 6 poco diferenciados histológicamente; T3, tuvo 58 casos bien diferenciados, 31 moderadamente diferenciados y 12 poco diferenciados y en T4, se encontraron, 61 casos bien diferenciados, 32 moderadamente diferenciados y 19 poco diferenciados.

Tabla 4

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tamaño del Tumor.

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Tamaño del Tumor	T1	3	23	32
	T2	6	24	58
	T3	12	31	58
	T4	19	32	61

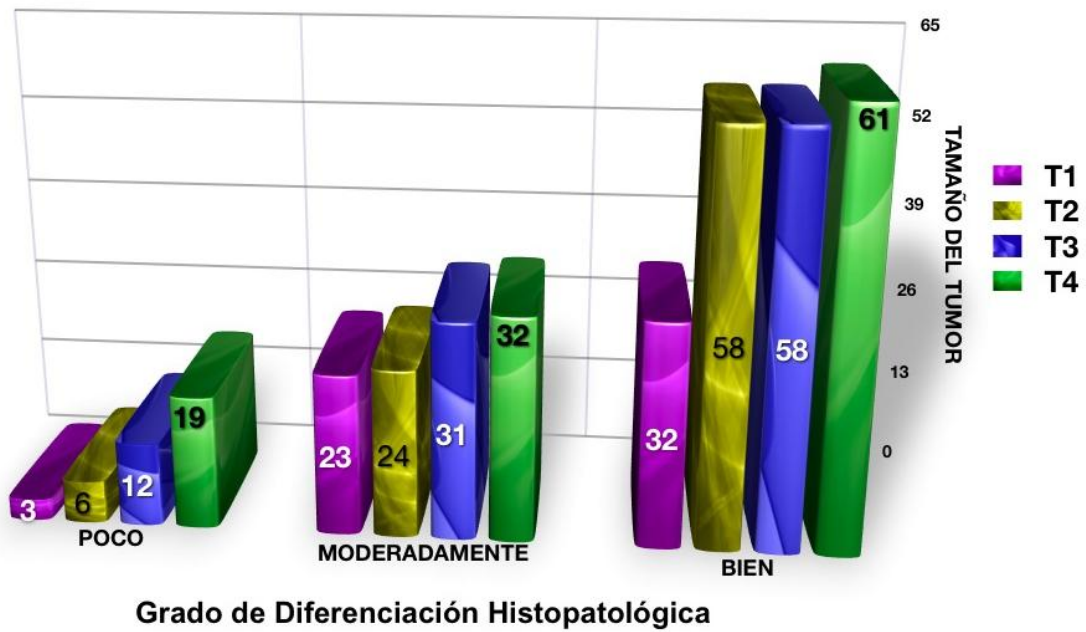


Fig. 14

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y el Tamaño del Tumor.

Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti". 2001-2008.

13- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Número de Ganglios Afectados (N).

Según la distribución en cuanto al cruce entre las variables de grado de Diferenciación Histológica y el Número de Ganglios Afectados, se observó que en cuanto a N0, 87 casos fueron bien diferenciados, 54 moderadamente diferenciados y 11 poco diferenciados; en lo que respecta a N1, 54 de los casos estudiados fueron bien diferenciados, 26 moderadamente diferenciados y 11 poco diferenciados histológicamente; N2, tuvo 49 casos bien diferenciados, 25 moderadamente diferenciados y 12 poco diferenciados y en N3, se encontraron, 19 casos bien diferenciados, 5 moderadamente diferenciados y 6 poco diferenciados. Según lo demuestra la tabla 5.

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Número de Ganglios Afectados.

Tabla 5

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Número de Ganglios Afectados	N0	11	54	87
	N1	11	26	54
	N2	12	25	49
	N3	6	5	19

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y el Número de Ganglios Afectados.

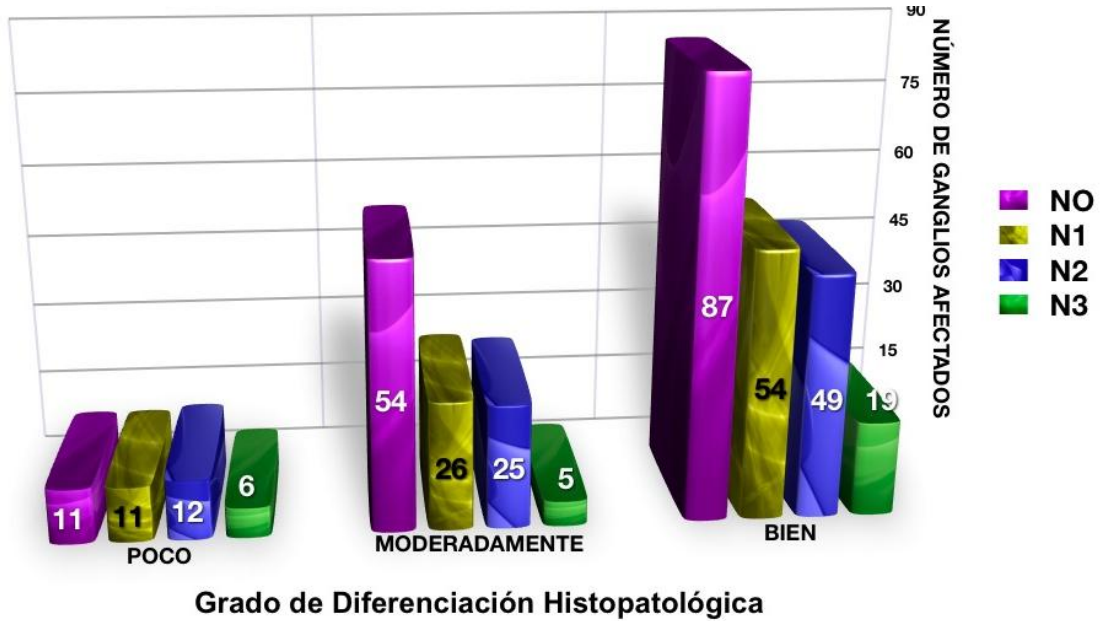


Fig 15

Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti". 2001-2008.

14- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Presencia de Metástasis (M).

En cuanto a la distribución de acuerdo al cruce de variables entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Presencia de Metástasis, según lo ilustrado en la tabla 6, observamos que 196 casos bien diferenciados histológicamente, 103 moderadamente diferenciados y 37 casos poco diferenciados, se presentaron libre de metástasis, mientras 13 casos bien diferenciados, 7 moderadamente diferenciados y 3 casos poco diferenciados, fueron positivos para metástasis.

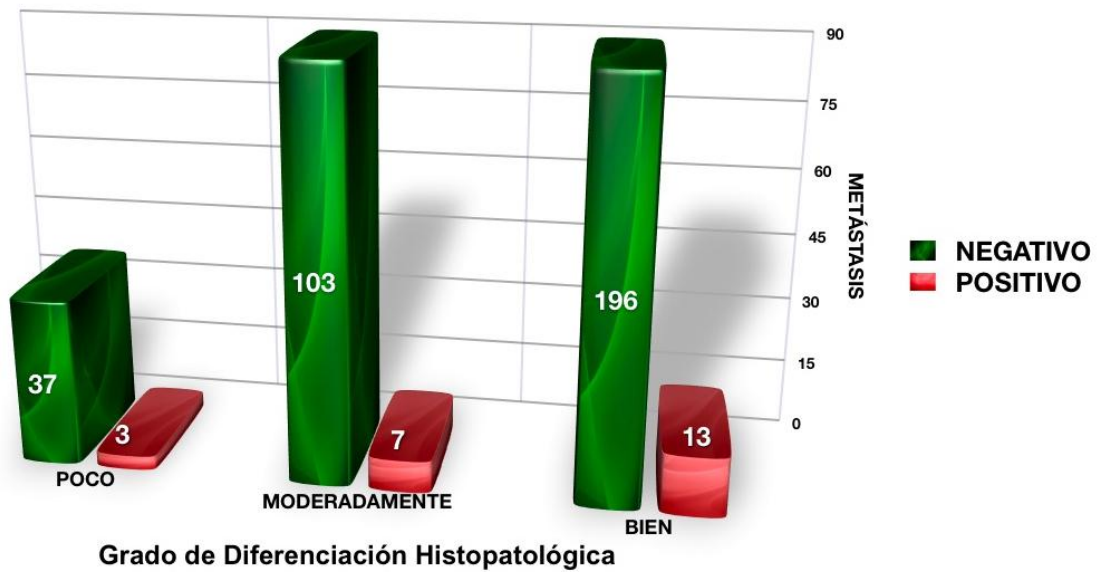
Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Presencia de Metástasis.

Tabla 6

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Metástasis	Negativo	37	103	196
	Positivo	3	7	13

Fig 16

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Presencia de Metástasis.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti". 2001-2008.

15- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Localización Anatómica

En lo que respecta a la correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Localización Anatómica, tenemos que en lo correspondiente a cavidad bucal, en lengua 71 casos fueron bien diferenciados histológicamente, 45 tuvieron un grado de diferenciación moderado y 6 de los casos fueron poco diferenciados; en mucosa del reborde alveolar se encontraron 20 casos bien diferenciados, 14 moderadamente diferenciados y 2 poco diferenciados; en piso de boca se observaron, 20 casos bien diferenciados, 11 moderadamente diferenciados y 1 caso poco diferenciado; en labio inferior se analizaron 13 casos bien diferenciados, 11 moderadamente diferenciados y 2 poco diferenciados histológicamente; en mucosa yugal se estudiaron 11 casos bien diferenciados, 5 moderadamente y 5 poco diferenciados y en paladar duro, se estudiaron 9 casos bien diferenciados, 12 moderadamente diferenciados y 1 caso poco diferenciado.

En orofaringe, se encontraron en base de lengua, 24 casos bien diferenciados, 6 moderadamente diferenciados y 9 casos poco diferenciados, en pilares orofaríngeos, se evidenciaron, 11 casos bien diferenciados, 5 moderadamente diferenciados y 8 poco diferenciados; En triángulo retromolar se observaron 14 casos bien diferenciados, 1 moderadamente diferenciado y 3 casos poco diferenciado; y con respecto a paladar blando, se encontraron 16 casos bien diferenciados, ningún caso

moderadamente diferenciado y 3 casos poco diferenciados histológicamente. Según lo observado en la tabla 7.

Tabla 7

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Localización Anatómica

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Localización Anatómica	Mucosa Yugal	5	5	11
	Lengua	6	45	71
	Reborde Alveolar	2	14	20
	Paladar Duro	1	12	9
	Labio Inferior	2	11	13
	Piso de Boca	1	11	20
	Paladar Blando	3	0	16
	Trígono Retromolar	3	1	14
	Pilares Orofaringeos	8	5	11
	Base de Lengua	9	6	24

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Localización Anatómica.

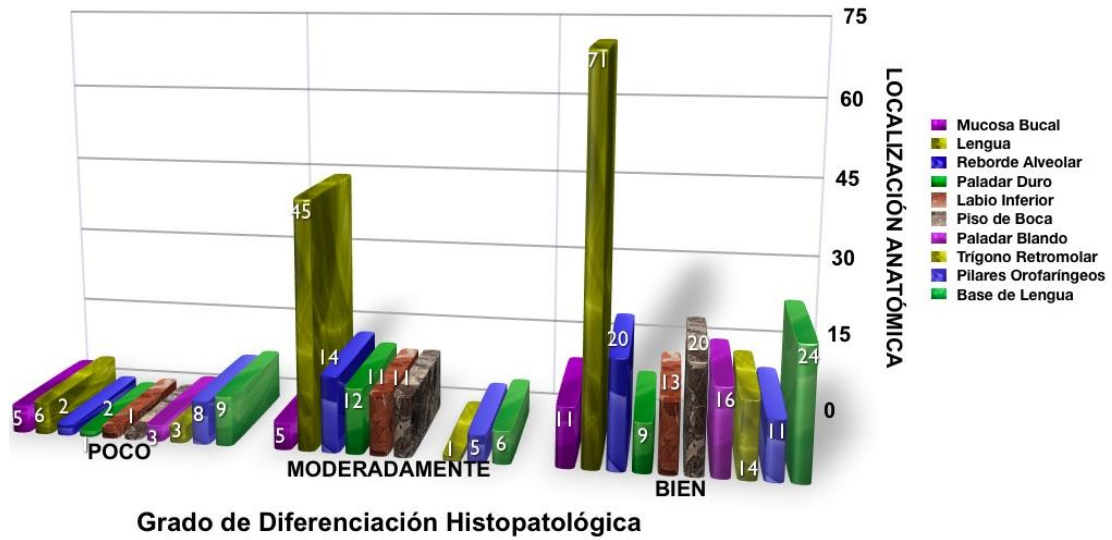


Fig. 17

Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti”. 2001-2008.

16- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tipo de Tabaco Consumido

Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Histológica y el Tipo de Tabaco consumido, con respecto al tabaco fumado, 146 casos fueron bien diferenciados histológicamente, 78 moderadamente diferenciados y 27 casos poco diferenciados, de acuerdo al tabaco masticado, 5 casos fueron bien diferenciados, 2 moderadamente diferenciados y ningún caso poco diferenciados histológicamente; para el hábito tabáquico colocado, no hubo caso para el bien ni el poco diferenciados, observándose 3 casos moderadamente diferenciados y para el hábito de fumar de forma invertida se encontró 1 caso bien diferenciado, 2 moderadamente diferenciados y ningún caso poco diferenciado; En cuanto a los pacientes que negaron el hábito tabáquico, 54 casos fueron histológicamente bien diferenciados, 24 moderadamente diferenciados y 13 casos poco diferenciados. Según lo observado en la Tabla 8.

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tipo de Tabaco consumido

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Hábito Tabáquico	No Fuma	13	24	54
	Fumado	27	78	146
	Colocado	0	3	0
	Masticado	0	2	5
	Invertido	0	2	1

Tabla 8

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y el Tipo de Tabaco Consumido.

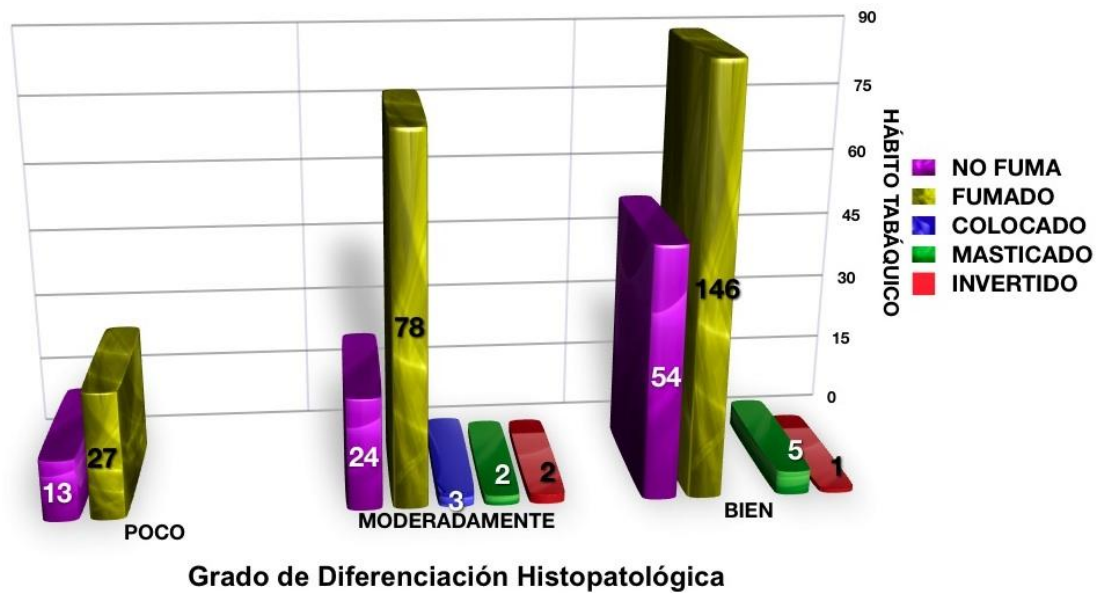


Fig. 18

Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti”. 2001-2008.

17- Correlación entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Frecuencia del Hábito Tabáquico Fumado expresado en Cajas de Cigarrillo por día.

De acuerdo al cruce de variables entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Frecuencia del hábito Tabáquico Fumado expresado en Cajas de Cigarrillo por día. Se observó que en los sujetos que fumaban menos de media caja por día 18 casos fueron bien diferenciados histológicamente, 12 tuvieron un grado de diferenciación moderado y 3 de los casos fueron poco diferenciados; en cuanto a los que fumaban media caja diaria, se encontraron 21 casos bien diferenciados, 17 moderadamente diferenciados y 3 poco diferenciados; en los sujetos que refirieron fumar una caja de cigarrillos por día, 56 casos fueron bien diferenciados, 21 moderadamente diferenciados y 12 casos poco diferenciados; en cuanto a los pacientes que fumaban caja y media de cigarrillos por día, se analizaron, 14 casos bien diferenciados, 11 moderadamente diferenciados y 21 caso poco diferenciados; en los sujetos que fumaban dos cajas de cigarrillos diarias se estudiaron 38 casos bien diferenciados, 22 moderadamente y 7 poco diferenciados; en los sujetos que refirieron fumar tres cajas de cigarrillos por día , se estudiaron 3 casos bien diferenciados, 1 caso moderadamente diferenciados y ningún caso poco diferenciado y en cuanto a los sujetos que fumaban 4 cajas de cigarrillo por día, no se encontraron casos ni bien ni moderadamente diferenciados y se encontró un solo caso poco diferenciado. En lo referente a los sujetos que negaron este hábito se encontraron, 54 casos bien diferenciados, 24 moderadamente diferenciados y 13 casos poco diferenciados, de acuerdo a lo señalado en la tabla 9.

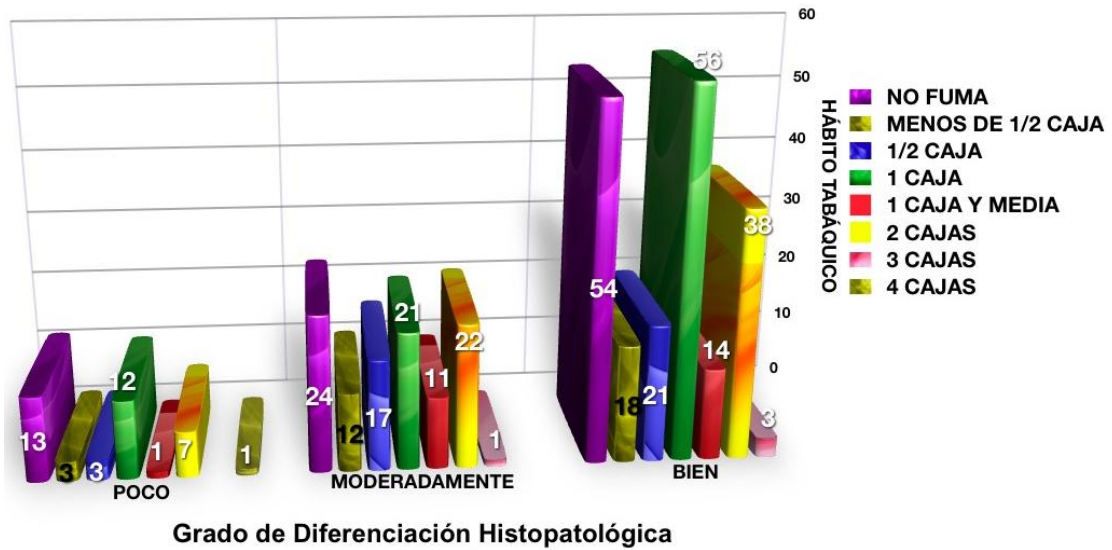
Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Frecuencia del Hábito Tabáquico fumado expresado en Cajas de Cigarrillo por día.

Tabla 9

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Cantidad de cajas de cigarrillos	No fuma	13	24	54
	Menos de media caja	3	12	18
	Media caja	3	17	21
	1 caja	12	21	56
	1 caja y media	1	11	14
	2 cajas	7	22	38
	3 cajas	0	1	3
	4 cajas	1	0	0

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y la Frecuencia del Hábito Tabáquico fumado expresado en Cajas de Cigarrillo por día.

Fig. 19



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti”. 2001-2008.

18- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tiempo de exposición del habito tabáquico.

La tabla 10 representa los resultados cuanto al cruce entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y la Distribución de Acuerdo al Tiempo de Exposición del Habito Tabáquico, de 1 a 5 años, 5 casos fueron bien diferenciados histológicamente, 5 moderadamente diferenciados y 3 casos poco diferenciados, de 5 a 10 años de duración del hábito, 4 casos fueron bien diferenciados, 1 moderadamente diferenciados y ningún caso poco diferenciados; de 10 a 15 años, se presentaron 3 casos para el bien diferenciado, 5 casos moderadamente diferenciados y ningún caso para el poco diferenciado; de 15 a 20 años se presentaron 7 casos bien diferenciados, 5 moderadamente diferenciados y 1 caso poco diferenciado; de 20 a 25 años, se analizaron 5 casos bien diferenciados, 8 moderadamente diferenciados y 5 poco diferenciados; de 25 a 30 años, se observaron 12 casos bien diferenciados, 8 moderadamente diferenciados y 5 casos poco diferenciados; de 30 a 35 años, se encontraron, 27 casos bien diferenciados, 12 moderadamente diferenciados y 2 casos poco diferenciados; de 35 a 40 años, se encontraron 30 casos bien diferenciados, 14 moderadamente diferenciados y 3 casos poco diferenciados; de 40 a 45 años, se observaron 20 casos bien diferenciados, 7 moderadamente diferenciados y 2 casos poco diferenciados; de 45 a 50 años, se analizaron 37 casos bien diferenciados, 19 moderadamente diferenciados y 6 casos poco diferenciados. Con respecto a los pacientes que negaron este

hábito, se encontraron 54 casos bien diferenciados, 24 moderadamente diferenciados y 13 casos poco diferenciados.

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológica y el Tiempo de exposición del Habito Tabáquico

Tabla 10

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Tiempo de Consumo de Tabaco	No consume	13	24	54
	de 1 a 5 años	3	5	5
	de 5 a 10 años	0	1	4
	de 10 a 15 años	0	5	3
	de 15 a 20 años	1	5	7
	de 20 a 25 años	5	8	5
	de 25 a 30 años	5	8	12
	de 30 a 35 años	2	12	27
	de 35 a 40 años	3	14	30
	de 40 a 45 años	2	7	20
	de 45 a 50 años	6	19	37

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y el Tiempo de Exposición del Hábito Tabáquico.

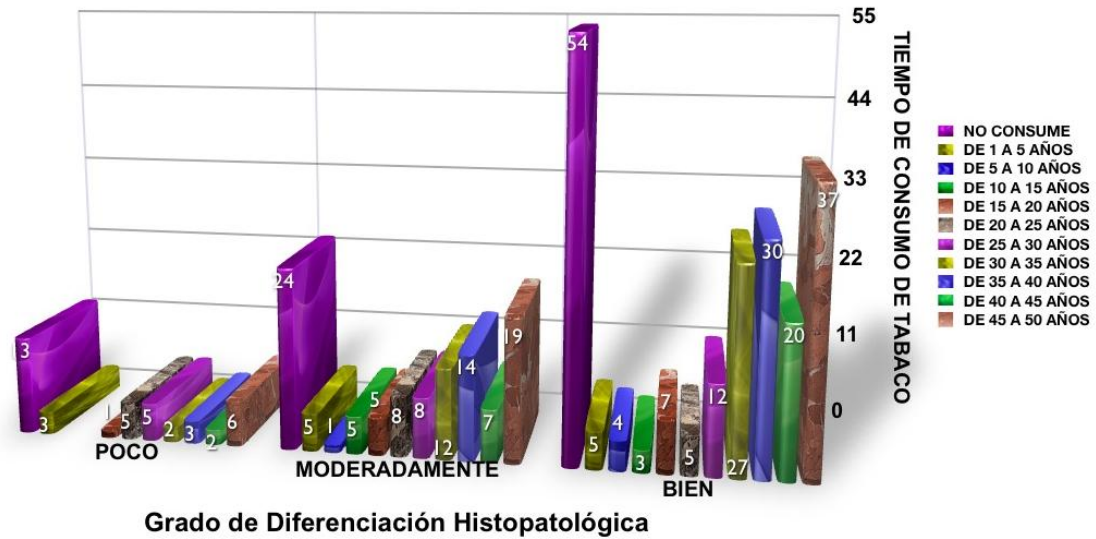


Fig. 20

Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico “Luís Razetti”. 2001-2008.

19- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológico y el Consumo de Alcohol

La tabla 11, demuestra el cruce entre las variables de Grado de Diferenciación Histológico y el Consumo de Alcohol, observándose que en los sujetos que negaron este hábito se presentaron, 81 casos bien diferenciados, 47 moderadamente diferenciados y 16 casos, poco diferenciados; en cuanto a los sujetos que poseían este hábito, 125 casos fueron bien diferenciados, 62 moderadamente diferenciados y 24 casos poco diferenciados. Según lo demostrado en la Tabla 11.

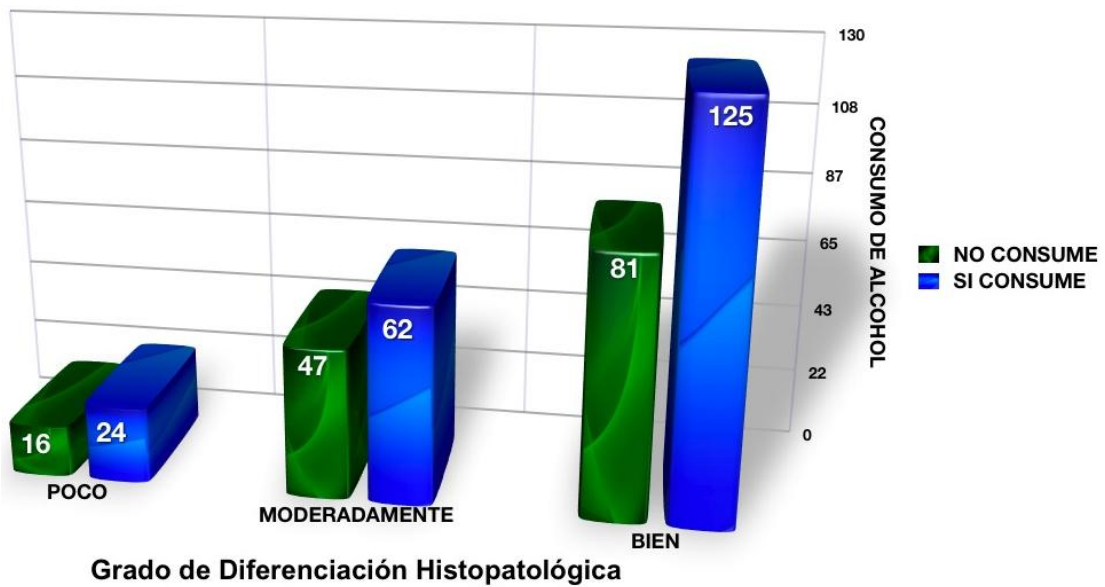
Tabla 11

Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológico y el Consumo de Alcohol

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Consumo de Alcohol	No	16	47	81
	Sí	24	62	125

Fig. 21

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y el Consumo de Alcohol.



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti". 2001-2008.

20- Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológico y los antecedentes de Infección de Transmisión Sexual

Con respecto, al cruce de las variables de Grado de Diferenciación Histológica y los antecedentes de Infección de Transmisión Sexual, se observo que en los pacientes que negaron este antecedente, 206 casos fueron bien diferenciados, 108 moderadamente diferenciados y 39 casos poco diferenciados; del grupo de pacientes que refirieron este antecedente, 2 fueron bien diferenciados, 2 moderadamente y 1 solo caso, poco diferenciado.

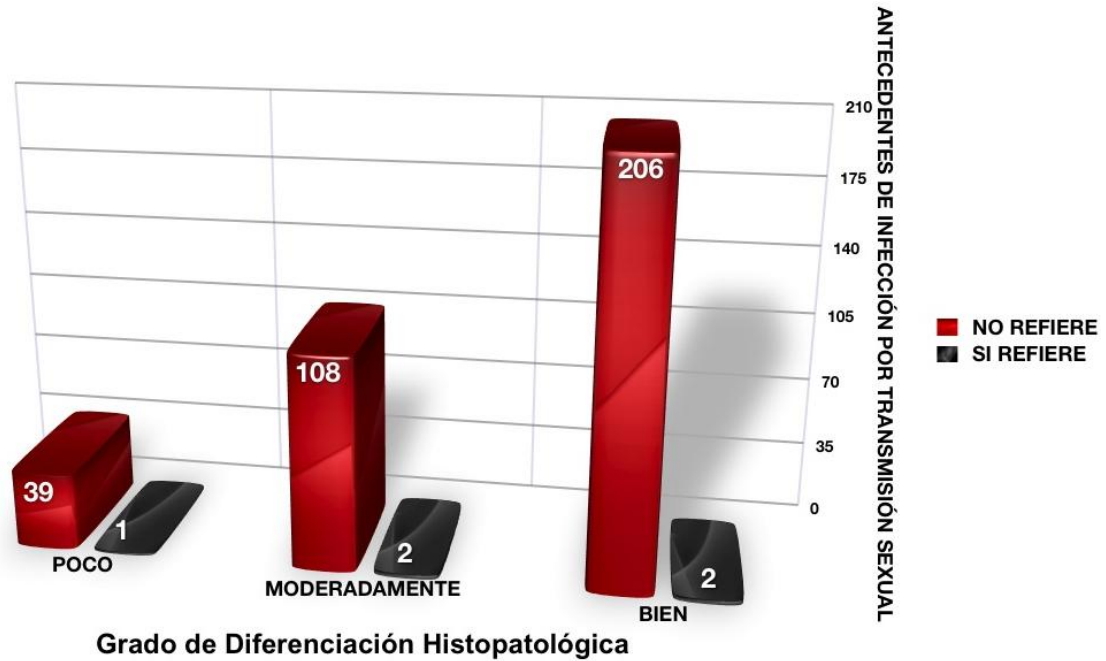
Correlación entre las variables de Grado de Diferenciación Histológico y los antecedentes de Infección de Transmisión Sexual

Tabla 12

		Grado de Diferenciación Histopatológica		
		Poco	Moderado	Bien
		Recuento	Recuento	Recuento
Antecedentes de Infección de Transmisión Sexual	No	39	108	206
	Sí	1	2	2

Asociación entre el Grado de Diferenciación Histológica y los Antecedentes de Infección de Transmisión Sexual

Fig. 22



Fuente: Pacientes diagnosticados con Cáncer Bucal y Orofaringeo, en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti". 2001-2008.

IV- DISCUSIÓN

El Carcinoma Espinocelular, es la neoplasia maligna más frecuente en la cavidad bucal, representa alrededor del 90% de los cánceres orales, es más común en hombres que en mujeres, constituyendo el 3% de los cánceres diagnosticados en hombres y el 2 % en mujeres.

En nuestro país existen pocos estudios acerca de la prevalencia del Cáncer Bucal y Orofaringeo, que permitan llevar un control, con fines no solo estadísticos sino de investigación en cuanto a la frecuencia, localización, posibles agentes etiológicos, características histológicas, y sistemas clínicos de diagnóstico como el TNM.

En la presente investigación, fueron analizados 359 casos de cáncer bucal y orofaríngeo, diagnosticados en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luís Razetti", centro de referencia nacional en oncología, en el periodo comprendido entre los años 2001-2008.

De este grupo de pacientes 227/ 359 (63,2%) pertenecieron al género masculino, mientras que 132/359 (36,8%) de los casos restantes, correspondieron al género femenino. Datos similares a los resultados obtenidos en el estudio, realizado por Frías y col. (1997) ⁽⁴⁹⁾, en el Instituto Nacional de Cancerología en México, en un análisis epidemiológico de cáncer bucal, realizado en el periodo 1985 y 1992, con un 60.3% de los casos fueron pertenecientes al género masculino y 39,7% al género femenino. Así mismo en el estudio de Riera y col. (2005) ⁽⁴⁵⁾ en Chile, la morbilidad en pacientes masculinos estuvo ligeramente aumentada, con respecto al género femenino en un 70% y 30% respectivamente, coincidiendo estos con los resultados

obtenidos en el estudio de Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾, donde la proporción entre ambos géneros fue similar.

Con respecto a rangos de edades, la menor edad fue de 12 años y la mayor de 94 años, con un promedio de 59%. En el estudio epidemiológico preliminar realizado por Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾, en Venezuela, la menor edad de los pacientes diagnosticados con cáncer bucal y orofaríngeo, fue de 26 años y la mayor fue de 86 años de edad. En la presente investigación, la distribución de acuerdo a los grupos de edad, se encontró 1/359 (0,3%) en el rango correspondiente de 10 a 20 años de edad, de 21 a 30 años de edad se encontraron 10/359 (2,8%) de los casos, mientras que de 31 a 40 años se diagnosticaron a 25/359 (7%) del total de los casos. Cabe destacar que del porcentaje de población menor de 40 años, correspondiente a los primeros tres grupos analizados, ninguno de estos casos refirió antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual. En la investigación realizada por Iype y col. (2001) ⁽⁵⁷⁾ en la India, en pacientes menores de 35 años, fueron estudiados 264 casos, diagnosticados en el periodo 1982-1996, interesantemente, casi el 40% de los pacientes no refirieron hábitos de alto riesgo relacionados con el cáncer bucal, se ha observado un incremento importante en la población joven diagnosticada con esta patología, en el estudio realizado por Mallet y col (2009) ⁽⁵⁸⁾, fueron diagnosticados 52 casos de cáncer de lengua en pacientes menores de 35 años de edad, en el periodo comprendido entre 1990-2000, estos casos presentes en población joven, sin antecedentes de hábitos o infecciones de transmisión sexual son vinculados con predisposición genética.

En el rango de edades, donde hubo predominio de casos fue en el grupo correspondiente de 51 a 60 años de edad, que representó el más numeroso con 99/359 (27,6%) del total y el grupo comprendido de 61 a 70 años que constituyo 91/359 (25,3%), siendo este el segundo más numeroso de todos.

Todos los casos analizados, en la presente investigación, fueron (CEC). Lo cual coincide con el estudio realizado en la ciudad de Mato Grosso Brasil por Borges y col. (2008) ⁽⁴⁶⁾, donde fueron analizadas 1.324 biopsias, en el periodo 2005-2006, en el cual fueron Identificados 44 casos de cáncer en cavidad bucal, el tipo histológico más frecuente de estos fue el carcinoma Espinocelular, similar al estudio de Iype y col. (2001), donde el 85,9% de los casos diagnosticados, fueron carcinomas espinocelulares.

De acuerdo al grado de diferenciación histológica, el más predominante en este estudio, fue el grado bien diferenciado con un 58,2%, seguido por el grupo moderadamente diferenciado con un 30,6% de los sujetos y con un menor rango los casos diagnosticados como poco diferenciados con 11,1%. Cabe destacar la ausencia de casos indiferenciados en el presente estudio; similar con los resultados obtenidos por Liuzzi y col. (2007) (1), donde el grado de diferenciación mas frecuente fue el bien diferenciado 61,93%, seguido del moderadamente diferenciado con 27,17 % y por último el poco diferenciado con 5,43 %; en contraposición de los resultados obtenidos por Rivera y col. (2008) (47), donde el grado de diferenciación más frecuente fue el moderadamente diferenciado, con 46,1%, seguidos por el bien diferenciado con 45,4 y el poco diferenciado con 8,5%.

Con respecto a la localización anatómica, el grupo más numeroso fue el correspondiente a la cavidad bucal con 259 casos (72%), mientras que los 100 casos el (28%) restantes correspondieron a la orofaringe; En los casos de cavidad bucal la localización mas frecuente fue la lengua con 122 sujetos (34%) de los casos, lo cual difiere de los datos obtenido por Frías y cols. (1997) ⁽⁴⁹⁾ con un (27,6%) de los casos, la segunda localización anatómica mas afectada fue la mucosa de reborde alveolar con un 10% de los casos, seguido del piso de boca con 8,9% , lo que concuerda con los resultados discutidos por Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾, donde estas dos localizaciones fueron la segunda y tercera en orden de frecuencia con un 10,8% y 7,7% respectivamente. En la presente investigación el labio inferior representó un 7,2% y el paladar duro un 6,1%, siendo estas las dos últimas localizaciones anatómicas en orden de frecuencia analizadas en esta investigación del total de casos diagnosticados en cavidad bucal, en contraste al estudio realizado por Liuzzi y col. (2007) ⁽¹⁾, donde la segunda y tercera localización fue piso de boca y la mucosa del reborde alveolar, con 17,39% de los casos respectivamente.

En cuanto a las localizaciones anatómicas de la orofaringe, la más común corresponde a base de lengua en 39 sujetos (10,9%), seguida de los pilares orofaríngeos en 24 sujetos 6,7%, paladar blando con 19 sujetos (5,3%) y triángulo retromolar con 18 sujetos (5%) del total de los casos; datos similares se obtuvieron en el estudio de Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾, donde la base de lengua también fue la localización mas frecuente con 20,8% de los casos, en contraposición con el estudio realizado por Sánchez y col. (1994) ⁽⁵⁵⁾, donde las localizaciones mas frecuentes fueron amígdalas y pilares

faringeos con el 66,7%, mientras que base de lengua ocupó la segunda localización con 16,7% de los casos.

Al analizar los resultados obtenidos de acuerdo a la clasificación TNM, en relación al tamaño del tumor, T3 y T4, ocuparon el mayor número de casos con 101 (28,1%) y 112 (31,2%) respectivamente, perteneciendo a las etapas III y IV, de esta clasificación, coincidiendo estas con las más frecuentes en los estudios realizados por Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾ en Venezuela y Brandizzi y col. (2008) ⁽⁴⁴⁾, en Argentina, con 77,7% y 65% respectivamente. Con respecto al número de ganglios afectados, La muestra más representativa, correspondió a N0, con 152 sujetos (42,3%), seguido de N1, con 91 sujetos (25,3%), N2 correspondió a 86 sujetos (24%) de los casos, mientras N3, ocupó el menor porcentaje con 30 sujetos (8,4%), en esta investigación el número de ganglios afectados concuerda con las etapas 0, I, II, III y IVa de la clasificación TNM, etapas menos frecuentes en los estudios mencionados. Por otra parte Liuzzi y col. (2007) ⁽¹⁾, reportan que el tamaño clínico promedio fue de 34 mm, siendo la mayoría de ellos clasificados como T2 (39,13 %). El 52,17 % de los pacientes evaluados fue considerado cuello clínicamente negativo (N0) mientras que el 47,83 % fue considerado cuello clínicamente positivo (N+). De estos, la mayoría fue considerada N1 de acuerdo a la clasificación de TNM.

En la presente investigación, la metástasis correspondió apenas a 23 sujetos (6,4%) de los casos, mientras que 336 sujetos (93,6%), se encontró libre de metástasis,

En cuanto a los hábitos presentes en este grupo de pacientes, el tabáquico fue el más predominante con un 75%, de estos correspondieron 195 casos al género masculino y 74 casos al género femenino, solo un 25% de los pacientes negaron dicho hábito, en el estudio de Frias y col. (1997) ⁽⁴⁹⁾, el 83,9% de los hombres y el 21,6% de las mujeres, consumían tabaco, mientras que en la investigación de Rivera y cols. (2008) ⁽⁴⁷⁾ el 49,2% de los pacientes reportaban ser fumadores únicamente, mientras que un 44,6% refirieron dicho hábito, en combinación con el alcohol.

En esta investigación en lo que respecta al tipo de tabaco utilizado 251 sujetos (69,9%) de los casos, expresan el hábito tabáquico fumado de cigarrillos, 7 sujetos (1,9%) presentaban el hábito tabáquico masticado, 3 sujetos (0,8%) el hábito tabáquico colocado y 3 sujetos (0,8%), refirieron el hábito de fumar de forma invertida. En la investigación de Liuzzi y col. (2007) ⁽¹⁾, el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas (cigarrillo, tabaco, chimó, pipa) fue el antecedente de mayor importancia que se observó, sin hacer referencia al tipo de hábito tabáquico usado por estos pacientes, se evidencio que el 67,39 % de los pacientes tuvo contacto con tabaco por lo menos por un año continuo previo a su hospitalización. Según el estudio de Dolev y col. (2006); las personas que tienen el hábito de usar tabaco no fumado, son cuatro veces más propensas a presentar cáncer bucal, a las que no usan productos derivados del tabaco.

En relación al tiempo de exposición de estos pacientes al hábito tabáquico, estableciéndose en rangos de cada 5 años, en la presente investigación; en el periodo comprendido de 1 a 5 años, 13 sujetos (3,6%), mantuvieron dicho hábito, 5

sujetos (1,4%), de 5 a 10 años, 8 sujetos (2,2%), de 10 a 15 años, 13 sujetos (3,6%), de 15 a 20 años, 18 sujetos (5%) de 20 a 25 años, 25 sujetos (7%) de 25 a 30 años, 41 sujetos (11,4%), de 30 a 35 años, 47 sujetos (13,1%), de 35 a 40 años, 29 sujetos (8,1%), de 40 a 45 años, 62 sujetos (17,3%), de 45 a 50 años. Interesantemente el mayor tiempo de exposición a dicho hábito, fue de 45 a 50 años con 17,3% , seguido por el rango de 35 a 40 años con 13,1%, lo cual coincide con el estudio de Frías y col. (1997) ⁽⁴⁹⁾, donde el mayor tiempo de exposición al hábito en el género masculino fue de 37,3 años y de 30,5 años en el género femenino.

La frecuencia del hábito expresado en cajas de cigarrillo por día, fue igualmente estudiada, 33 sujetos (9,2%), consumía menos de media caja diaria de cigarrillos, 41 sujetos (11,4%), refirieron consumir media caja por día, 89 sujetos (24,8%), refirieron consumir una caja, 7,2% (26 sujetos) una caja y media por día, 18,7% (67 sujetos) refirieron un consumo diario de dos cajas, 1,1% (4 sujetos) tres cajas por día y 0,3% (1 sujeto), cuatro cajas diarias.

En cuanto al hábito alcohólico, un 58,8% de los pacientes refirieron dicho hábito y el 40,1% restante lo negaron, a diferencia de los datos obtenidos por Rivera y col. (2008) ⁽⁴⁷⁾, donde solo un 6,2% de los pacientes refirieron usar únicamente el alcohol. En un estudio realizado por Campisi y col. (2001), fueron estudiados 118 pacientes masculinos, de los cuales el 73%, refirieron el hábito de consumir bebidas alcohólicas, y 58,5% refirieron el hábito tabáquico, se presentaron lesiones en cavidad bucal en 81,3% del grupo en estudio y 0,9% fue positivo para carcinoma espinocelular, coincidiendo con los resultados de la investigación realizada

por Reis y col. (2002) ⁽⁵⁵⁾, donde fueron evaluados 40 individuos alcohólicos, no fumadores, demostrándose la presencia de alteraciones celulares en la mucosa lingual de los mismos.

Se ha encontrado una importante asociación entre la etiopatogenia tumoral y cierto grupo de infecciones de transmisión sexual, con un porcentaje de positividad de VPH, que puede variar de 20% - 50% en cáncer bucal y orofaríngeo.

En esta investigación, fueron estudiados los antecedentes de infecciones de transmisión sexual, donde 353 sujetos (98,3%), no refirieron dicho antecedente, mientras que solo 5 sujetos (1,4%) restante, refirieron dicho antecedente. En un estudio realizado por Mijares y col. (2007) ⁽⁵⁰⁾, después del análisis de 58 muestras de casos de pacientes con carcinoma espinocelular fueron identificados el ADN - VPH, en 14 casos (24,13%) de las muestras. En una investigación realizada en Venezuela por Correnti y col. (2004) ⁽¹⁵⁾, se demostró que el VPH-16 y VPH-18 se encontraron en la mayoría de los carcinomas espinocelulares bucales (80 %), mientras que los genotipos VPH 31, 33, 35 son menos frecuentes (3 %).

Campisi y col. (2009) ⁽⁵²⁾, en su estudio discuten la asociación histórica que existe entre las infecciones por VPH y el cáncer bucal y su relación con la presencia de hábitos de alto riesgo como el tabaco y el alcohol, demostrando la presencia de este virus en aproximadamente 58% de los carcinoma espinocelulares estudiados. En la investigación de Correnti y col. (2004) ⁽¹⁵⁾ un 87 % de los casos de carcinoma espinocelular bucal se asoció a consumo de tabaco y alcohol. En la mitad de estos casos hubo asociación con virus del

papiloma humano. Estudios utilizando la técnica de reacción de cadena de polimerasa, mostraron la asociación de (CEC) de cavidad bucal en 69 % de los pacientes que consumían tabaco y alcohol, comparado con 29 % de los individuos que no lo consumían. En contraste con la investigación realizada por Ibieta y col. (2005) ⁽⁵¹⁾, en su estudio para determinar la presencia de VPH, en el cáncer oral y su asociación con los hábitos alcohólicos y tabáquicos, donde fueron analizados 51 casos, 21 (42%) de estos fueron positivos para VPH, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas, con respecto a los pacientes VPH positivos y negativos y la presencia de hábito tabáquico y alcohólico con 81% y 79%, respectivamente.

En el presente estudio se observó que al analizar la distribución de variables, de forma independiente, usando la prueba estadística de Chi cuadrado, con un nivel de significancia de ($P < 0,05$), fueron estadísticamente significativas, con un 95% de confianza, sin embargo, al realizar los cruces entre las variables de grado de diferenciación histológica con el tamaño del tumor, el número de ganglios afectados, la presencia de metástasis, la localización anatómica, el tipo de tabaco consumido, la frecuencia del hábito tabáquico expresado en cajas de cigarrillo, el tiempo de exposición al hábito tabáquico, el consumo de alcohol y los antecedentes de infecciones de transmisión sexual, utilizando la prueba de correlación de Spearman solo fue estadísticamente significativo, el cruce

correspondiente a grado de diferenciación histológica con la localización anatómica.

V- CONCLUSIONES

El presente estudio, representa un análisis de variables epidemiológico del Cáncer Bucal y Orofaringeo en una población venezolana, realizado en un Centro Oncológico de Referencia Nacional, por lo que los datos obtenidos, pueden inferir una muestra representativa en nuestro país.

En esta investigación, el género afectado mas predominante, fue el masculino, en cuanto a los grupos de edades, los mas numerosos estuvieron entre la quinta y séptima décadas de vida, sin embargo fue estudiada una muestra representativa, de pacientes menores de 40 años de edad, sin encontrarse en este grupo, alguna asociación con infecciones de transmisión sexual.

En cuanto a la localización anatómica, los casos ubicados en cavidad bucal, fueron mucho más numerosos que los encontrados en orofaringe, de estos las localizaciones mas frecuentes fueron la lengua y la base de lengua respectivamente.

Todos los casos analizados, fueron carcinomas espinocelulares y de acuerdo al grado de diferenciación histológica, el más predominante fue el bien diferenciado, seguido por el moderadamente diferenciado, y con un menor rango el poco diferenciado, sin encontrarse casos indiferenciados en la presente muestra.

En cuanto al tamaño del tumor, la mayoría de los casos se encontraron ubicados en T3 y T4, en relación al número de ganglios afectados, la muestra más representativa, correspondió a N0, y la mayoría de los pacientes estudiados, estuvieron libres de metástasis.

Con respecto a la presencia de hábitos de alto riesgo, se encontró, una asociación importante, entre el hábito tabáquico, particularmente el fumado (cigarrillos) y la presencia de esta patología, por su parte el hábito alcohólico fue menos frecuente.

Se encontró poca asociación entre los antecedentes referidos, de infecciones de transmisión sexual y la presencia de cáncer bucal y orofaríngeo.

VI- RECOMENDACIONES

Se sugiere la realización de nuevas investigaciones de Cáncer Bucal y Orofaringeo en población venezolana, donde sean correlacionados los tratamientos oncológicos efectuados, con seguimiento de los casos, la realización de estudios moleculares, epidemiológicos y la asociación con factores de alto riesgo como la presencia de agentes virales.

VII- Referencias Bibliográficas:

1. Liuzzi J, Estanga N, Núñez C, Pacheco C, Gardie J. "factores pronósticos en el carcinoma de célula escamosas de cavidad oral" Rev. venez. oncol. 2007.19: 129-134.
2. Sapp P, Eversole L. R., Wisocki G, "Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea" Editorial Harcourt Brace. España 2005. p 174-182
3. Solá R. "Cáncer bucal como reconocerlo y tratarlo oportunamente". En línea disponible en: www.estarinformado.com. 2004.
4. Ceccotti E. "Prevención del Cáncer Bucal". En línea disponible en: [www.sdpt.net/canceroral% 202.htm](http://www.sdpt.net/canceroral%202.htm) 2004
5. Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social "Venezuela, veinticinco principales causas de muerte diagnosticada en el 2001" En línea disponible en www.msds.gov.ve . 2004
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM y Bouquot JE. Oral & Maxillofacial Pathology, WB Saunders Co., Philadelphia, 1995: p 429-434.
7. Reggezi, J; Sciubba, J."Patología bucal, correlaciones clínico patológicas" 3era edición. Editorial MC Graw Hill. Editorial Interamericana. México 2000.p.71-83.
8. Barnes L., Eveson J. W, Reichart P, Sidransky D. Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon 2005.p 168-175
9. Nieto A., Ramos MR. Rising trends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. *J Oral Pathol Med.* 2002 31: 147-52.
10. Jaber MA, Porter SR, Scully C, Gilthorpe MS, Bedi R. "The role of alcohol in non-smokers and tobacco in non- drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia" *Int. J. Cáncer* . 1998 77: 333-336.
11. Cotran, Kumar, Robbins. Patología Estructural y Funcional. 3ª edición. Nueva Editorial Interamericana. México D.F. 1987.p 209-211

12. De Vita. CANCER. PRINCIPLES AND PRACTICE. 5th edition. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia .1997.p 735- 740, 771-793.
13. Bradwein M., Zeitlin J., Nuovo G.J., MacConnell P., Bodian C., Urken M., Biller H.. HPV detection using “Hot Start” Polymerase Chain Reaction in Patients with Oral Cancer: A Clinicopathological Study of 64 patients. *Modern Pathology*. 1994. 7: 720-727.
14. . Pintos, Franco, Black, Bergeron, Arella. Human papillomavirus and prognoses of patients with cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer*. 1999. 85: 1903-9.
15. Correnti M, Rivera H, Cavazza M. Detection of human papilloma viruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. *Oral Diseases*. 2004. 10: 163-166.
16. Kassim KH, Daley TD. “Herpes simplex virus type 1 proteins in human oral squamous cell carcinoma. Herpes simplex tipo 1 del virus de las proteínas en humanos carcinoma oral de células escamosas”. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 65: 445-8.
17. Gabusi E, Lattes C, Fiorentino M, D'Errico A, Grigioni WF. “Expression of Epstein-Barr virus-encoded RNA and biological markers in Italian nasopharyngeal carcinomas.” *J Exp Clin Cancer Res*. 2001 ;20: 371-6.
18. Silverman Jr. ORAL CANCER. B.C. Decker Inc. Hamilton. 4th Edition. American Cancer Society. London. 1998. p 44-8
19. . Rubright W.C.; Hoffman H.T.; Lynch C.F., Kohout F.J., Robinson R.A., Graham S., Funk G., McCulloch T. Risk Factors for Advanced-Stage Oral Cavity Cancer. *Arch Otolaryngology Head and Neck Surg*. 1996. 122: 621-6.
20. Haya Fernández M.C., Bagán Sebastián J.V., Basterra Alegría J., Lloria de Miquel E. Prevalencia de Lliquen Plano Oral y Leucoplasia Oral en 112 Pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas. *Acta Otorrinolaring Esp* 2001. 52: 239-243.

21. Paparella. OTORRINOLARINGOLOGÍA. 3ª edición. *Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1991. Vol III. p 2385-2415.*
22. Taghavi N, Yazdi I. "Type of food and risk of oral cancer." *Arch Iran Med.* 2007 . 10. :227-32
23. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. "Salivary vitamins E and C in oral cancer." *Redox Rep.* 2007;12: 163-4
24. Dijkema I, Struikmans H, Pullens H, Kal H, Van der Tweel I, Battermann J. Influence of p53 and bcl-2 on proliferative activity and treatment outcome in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2000. 36: 54- 60.
25. Casado S, Dominguez S, Abad T, Del Campo J, Forteza J, Lopez R. Prognostic value of the expression of p53, Bax and bcl-2 oncoproteins in assessing the response of neoadjuvant chemo radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19: 416.
26. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av Odontoestomatol.* 2005. 21: 287-295.
27. Ponce J, Correnti M, Rivera H, Ávila M, Lares H, Mattar D, Maissi S. Evaluación de oncógenes y moléculas de proliferación celular en carcinoma escamoso de cavidad oral. *Rev. venez. oncol.* 2008. 20: 63-69.
28. Axéll T. y cols. Oral white lesions with special referente to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J.Oral Pathol Med* 1996. 25:49-54.
29. Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, López-Durán M, Palacios-Sánchez B, Sánchez-Gutierrez JJ, Bascones-Martínez A. . Marcadores de Senescencia Celular en Cáncer y Precáncer Oral. *Av Odontoestomatol* 2008. 24:69-80.
30. McAlinden RL, Maxwell P, Napier S, Hamilton P, Cowan CG, Lundy FT, Lamey PJ, Marley JJ. Bcl-2 expression in sequential biopsies of

potentially malignant oral mucosal lesions assessed by immunocytochemistry. *Oral Diseases* .2000. 6: 318-26.

31. Espinosa J, Núñez J, Torres D, Gutiérrez J. Generalidades en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello y sus complicaciones. *Secib On Line*. España. 2006. 2-28.

32. Cawson R, Odell E. *Oral Pathology And Oral Medicine*. Churchill Livingstone . London.2002.p 243- 253

33. Chimenos E, Font I, López J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Med. oral patol. oral cir. Bucal*. 2004. 9: 377-384.

34. Saiz Rodríguez A. Bases moleculares del cáncer oral. *Med Oral*. 2001. 6: 342-9. 2001.

35. De Vicente JC, Esteban I, Germanà A, Vega JA. Expresión de las proteínas de los proto-oncogenes ErbB-3 y ErbB-4 en el carcinoma oral de células escamosas: estudio piloto. *Med Oral* 2003; 8: 374-81.

36- Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladström A, Hansson BG, Andersson G. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005. 125 : 991-8.

37. Schoelch ML, Regezi JA, Dekker NP, Ng IO, McMillan A, Ziober BL, Le QT, Silverman S, Fu KK. Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 1999. 35: 333-42.

38. Kudo Y. y cols. p27Kip1 Accumulation by Inhibition of Proteasome Function Induces Apoptosis in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Clinical Cancer Research*. 2000. 6: 916-923.

39. Jefferies S.,Foulkes W.D. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* .2001. 37.

40. Pateromichelakis S, Lee G, Langdon JD, Partridge M.. The FHIT gene in oral squamous cell carcinoma: allelic imbalance in frequent but cDNA aberrations are uncommon. *Oral Oncology*. 2000. 36:180-8.

41. Loro LL, Vintermyr OK, Johannessen AC.. Cell death regulation in oral squamous cell carcinoma: methodological considerations and clinical significance. *J Oral Pathol Med.* 2003. 32: 125-38.
42. Petrasch S, Reinacher-Schick A, Busemann B, Radtke J, Philippou S, Dörr T, Kemmeries G, Eufinger H, Schmiegel W. Neoadjuvant hyperfraccionated irradiation induces apoptosis and decreases proliferation in squamous cell cancer of the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* 2000. 29: 285-9.
- 43 . Muzio L. , Pannone G, Leonardi R, Staibano S, Mignogna M. D, De Rosa G, Kudo Y, Takata T and Altieri D. C Survivin, a Potencial Early Predictor of Tumor Progresión in the Oral Mucosa. *J Dent Res.* 2003. 82: 923-928.
44. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi E. Características clínicas y evolución del cáncer oral: un estudio de 274 casos en Buenos Aires, Argentina. *Med Oral.* 2008. 13: 544-8.
45. Riera P , Martínez B. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Rev Méd Chile* 2005.
46. Ariosa J, Argüelles, Valentin F, Rodríguez G, Rodriguez J. Cáncer bucal estudio de cinco años. *Revista Médica Electrónica.* Cardenas 2006.
46. Borges FT, Garbin CA, de Carvalhosa AA, PH Castro, Hidalgo LR. Epidemiología del cáncer oral en un laboratorio en el Estado de Mato Grosso. *Cad Saude Publica.* Brasil. 2008. 24: 197-82.
- 47- . Rivera H, Ponce J, Correnti M, V. LUIS, Maissi S, Nikitakis NG. Estudio epidemiológico del cáncer bucal y orofaríngeo en una población venezolana. *Acta Odontológica Latinoamericana* 2009. 21:175-80
- 48- Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavaldá C, Margaix M, Scully C, Alberola TM, Torres Puente M, Pérez Alonso M. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008. 13:110-3.
- 49- Frías M, Zeichner I, Súchil L. Epidemiología escritiva del Cáncer de Cavidad Bucal en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Int Nal Cancerol Méx.* 1997. 43:80-85.

50- Mijares A, Suarez C, Castro R, Agudo E, Pérez C, Fuentes C. Tipificación del virus de Papiloma humano relación con el carcinoma de cavidad oral. Rev. venez. oncol. 2007.19

51- Ibieta BR, Lizano M, Fras-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ma Ruz-Godoy L, Mohar A. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Mexico 2005. 99:311-5

52- Campisi G, Giovannelli L. Controversias en torno a la infección por el virus de papiloma humano, de cabeza y cuello con el cáncer oral, las implicaciones para la profilaxis y tratamiento. Head Neck Oncol. Italia 2009.1: 8

53- Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an italian study population. J Oral Pathol Med. Italia. 2001. 30: 22-8.

54- Petel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. CA Cáncer J Clin. 2005. 55:242-58, 261-2, 264.

55- Reis SR, Sadiqursky M, Andrade M G, Soares LP, Espirito Santo AR, Vilas Boas DS. Genotoxic effect of ethanol on oral mucosa cells. Pesqui Odontol Bras. 2002.16:221-5.

56- Muñoz-Guerra M, Capote Moreno A, Gómez Marazuela E, Gamallo Amat C. Estadios precoces de cancer oral: pronóstico en relación con gradación histológica, linfagiogénesis intratumoral y expresión de factor de crecimiento endotelial vascular Tipo-C (VEGF-C). Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. España. 2006. 28

57- Iype E, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair M. Oral cancer among patients under the age of 35 years. J Postgrad Med. India 2001. 47:171-6.

58- Mallet Y, Avalos N, Ridant AM, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP, Poissonnet G, Makeieff M, Cosmidis A, Babin E, Barry B, Fournier C. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. Acta Otolaryngol. Lambret, Lille.2009. 10:1-6.

VIII- ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de Recolección de Datos

Número de Historia

Nombre:

Género

Edad

Diagnóstico:

Grado de Diferenciación H: Bien

Moderad.

Poco

Tamaño: Tis T1 T2 T3 T4

Nro. de Ganglios Afectados: N0 N1 N2 N3

Metástasis: Mx. M0 M1

Localización Anatómica:

Hábito Tabáquico: Fumado Colocado Masticado Invertido

Tiempo de Exposición al Hábito

Cantidad de Cigarrillos Fumados por Día

Hábito Alcohólico

Antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual

ANEXO I

Ficha de Recolección de Datos

Numero de Historia

Nombre:

Género

Edad

Diagnóstico:

Grado de Diferenciación: Bien

Moderad.

Poco

Tamaño: Tis T1 T2 T3 T4

Nro. De Ganglios: N0 N1 N2 N3

Metástasis: Mx. M0 M1

Localización Anatómica:

Hábito Tabáquico: Fumado Colocado Masticado Invertido

Tiempo de Exposición al Hábito

Cantidad de cigarrillos Fumados por Día

Hábito Alcohólico

Antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual

ANEXO 3

Aspecto Clínico del Cáncer Bucal.

Carcinoma de Lengua.



Carcinoma de Reborde Alveolar y Paladar Duro.



Carcinoma de Paladar.



Fuente: Cortesía de la Dra. Helen Rivera.

Aspecto Clínico del Cáncer Bucal y Orofaringeo.
ANEXO 4

Carcinoma de Mucosa Yugal.



Carcinoma de Reborde Alveolar.



Carcinoma de Paladar Blando.

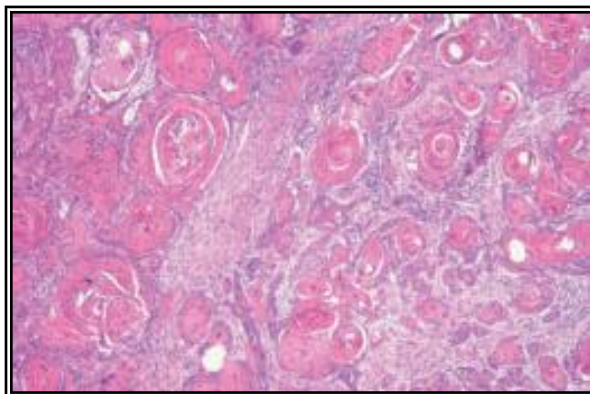


Fuente: Cortesía de la Dra. Helen Rivera.

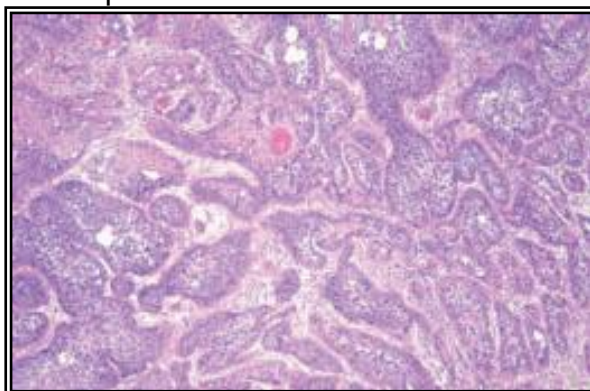
Aspecto Histopatológico del Cáncer Bucal y Orofaringeo.

ANEXO 5

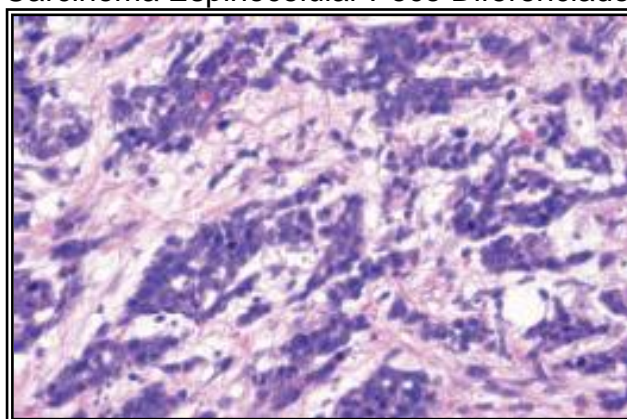
Carcinoma Espinocelular Bien Diferenciado.



Carcinoma Espinocelular Moderadamente Diferenciado.



Carcinoma Espinocelular Poco Diferenciado.



Fuente: Barnes L. Pathology & Genetics Head and Neck.
World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. 2005

ANEXO 1

Ficha de Recolección de Datos

Número de Historia

Nombre:

Género

Edad

Diagnóstico:

Grado de Diferenciación H: Bien

Moderad.

Poco

Tamaño: Tis T1 T2 T3 T4

Nro. de Ganglios Afectados: N0 N1 N2 N3

Metástasis: Mx. M0 M1

Localización Anatómica:

Hábito Tabáquico: Fumado Colocado Masticado Invertido

Tiempo de Exposición al Hábito

Cantidad de Cigarrillos Fumados por Día

Hábito Alcohólico

Antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual

ANEXO 4

Carcinoma de Mucosa Yugal.



Carcinoma de Reborde Alveolar.



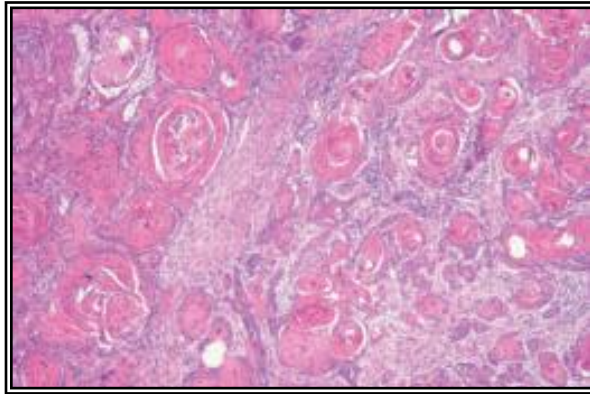
Carcinoma de Paladar Blando.



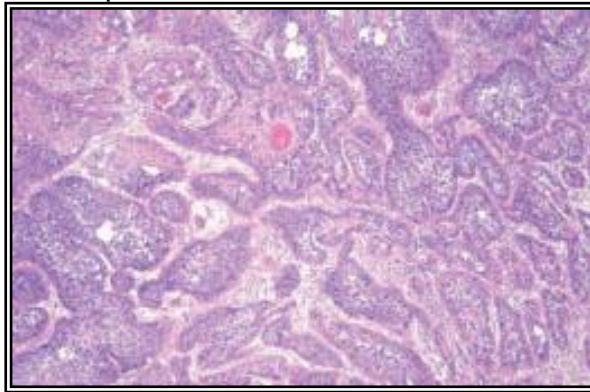
Fuente: Cortesía de la Dra. Helen Rivera.

ANEXO 5

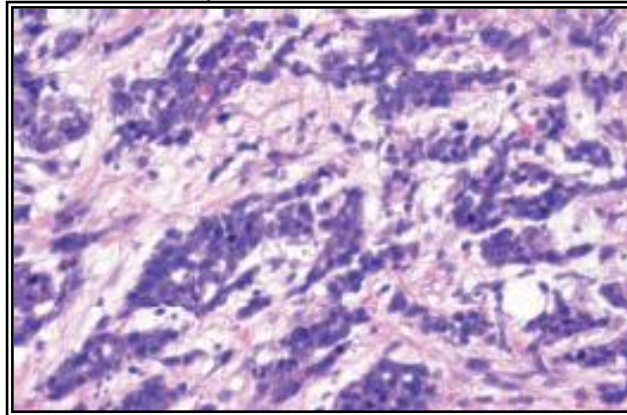
Carcinoma Espinocelular Bien Diferenciado.



Carcinoma Espinocelular Moderadamente Diferenciado.



Carcinoma Espinocelular Poco Diferenciado.



Fuente: Barnes L. Pathology & Genetics Head and Neck.
World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. 2005