



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Título:

“Carcinoma de cavidad oral y orofaringe. Análisis multivariado de factores pronóstico clínico-patológicos”

Tesis para obtener el grado de sub-especialista médico en cirugía oncológica

Autor:

Dr. Jaime Corona Rivera
Médico Residente 3er año

Asesor Teórico y metodológico:
Dr. José Federico Carrillo Hernández

Asesor metodológico:
Dr. Luis Oñate Ocaña

Profesor y titular del curso:
Dr. Ángel Herrera Gómez

MÉXICO., D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

México D.F., 30 de Agosto de 2013.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por darme la oportunidad de recorrer éste camino, hasta llegar a lo que hoy soy.

A mis **padres**, quienes han sido un ejemplo en todos los aspectos de mi vida, por su eterno amor y comprensión.

A mis **hermanos Patricia y Guillermo**, mis mejores amigos, por su gran apoyo. A mis abuelos que son ejemplos a seguir en trabajo y dedicación. A toda mi familia.

A **Janeth** por estar en cada momento conmigo, siempre con cariño y gran paciencia.

A mis maestros: el **Dr. Ángel Herrera**, nuestro maestro y guía, al **Dr. José Federico Carrillo** por su gran apoyo en éste proyecto, a todos mis maestros en general, muchas gracias por su paciente dedicación.

A mis **compañeros residentes**.

Al **Instituto Nacional de Cancerología**, su personal y pacientes que me brindaron la oportunidad de realizar mi sueño de ser cirujano oncólogo.

INDICE

- 1. Marco teórico**
- 2. Hipótesis.**
- 3. Planteamiento del problema y justificación.**
- 4. Objetivos**
- 5. Diseño.**
- 6. Material y método.**
 - a. Consideraciones éticas .**
 - b. Criterios de selección.**
 - c. Definición de variables .**
 - d. Descripción de procedimientos.**
 - e. Recursos.**
 - f. Estadística.**
- 7. Resultados.**
- 8. Discusión y conclusiones.**
- 9. Bibliografía.**

1. MARCO TEÓRICO

Introducción

El carcinoma de cavidad oral y orofaringe tiene un elevado índice de recurrencias y limitación de supervivencia aun en estadios intermedios y tempranos. Los factores clínico-*patológicos* que influyen en su pronóstico no han sido claramente establecidos. Para evaluar dichos factores y validar el riesgo histológico, se realizó este estudio. Se trata de un tumor maligno originado en la mucosa de la cavidad oral y orofaringe. Se asocia al estilo de vida, con factores de riesgo para padecerla, entre ellos el tabaco, alcohol, la asociación de ambos, cambios en la inmunología local, alteraciones del p-53 y el virus del papiloma humano (VPH), principalmente los subtipos 16-18.

Es una neoplasia relativamente rara, pero representa un problema clínico importante debido a que 65% de los casos se diagnostica en etapas avanzadas, asociándose a un pronóstico grave e importantes secuelas estéticas y funcionales. El tratamiento es complejo y en la decisión influyen la relación de las características del tumor, con el paciente y la probable causa.

Epidemiología

Se calcula que existe un estimado de 263,000 casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe a nivel mundial cada año, mismos que ocasionan 127,000 muertes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con su reporte global, se informó que el cáncer de cavidad oral y orofaringe representó en 2010 la séptima causa de cáncer en el mundo. Con incidencia y mortalidad mayor en hombres que en mujeres, y con diferencias de prevalencia entre los diferentes países en relación con riesgos de cada región. 90% de las veces se relacionó con consumo de alcohol-tabaco.

En México, el Registro Histopatológicos de Neoplasias reportó en 2001, 877 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe, representando 0.85% de todas las neoplasias diagnosticadas en ese periodo. La OMS reporta para México y América central una incidencia de 3.2/100,000 habitantes.

Presentación clínica

Estos tumores se presentan más frecuentemente con invasión local, destrucción tisular y metástasis ganglionares. Raramente tienen metástasis a distancia al momento de la presentación.

La cavidad oral incluye los siguientes subsitios: mucosa oral, encías superior e inferior, trígono retromolar, piso de boca, paladar duro y dos tercios anteriores de lengua. Existe un rico drenaje linfático en ésta área, y su diseminación regional es a los grupos de los niveles I-III. El involucro linfático regional al momento de presentación es evidente en aproximadamente 30% de los pacientes, pero el riesgo varía de acuerdo al subsitio. Por ejemplo, los primarios de la encía y paladar duro infrecuentemente afectan el cuello, mientras que las metástasis en cuello ocultas son comunes (50 a 60%) en pacientes con cáncer de lengua anterior.

La orofaringe incluye los subsitios base de lengua, amígdalas, paladar blando y pared faríngea posterior. La orofaringe es extremadamente rica en linfáticos. Dependiendo del subsitio involucrado, 15-75% de los pacientes tiene afección ganglionar.

Diagnóstico y evaluación.

Se debe realizar una valoración multidisciplinaria, historia clínica completa y exploración física. Se sugiere pruebas para VPH para cánceres de orofaringe. Deben realizarse estudios de imagen mandibular y evaluación dental completa y cuidadosa. La biopsia está indicada. El tamaño del tumor, extensión y presencia o ausencia de ganglios linfáticos afectados, son críticos para el

tratamiento. La profundidad de la invasión en cáncer escamoso temprano, que afectan la lengua anterior es particularmente difícil de evaluar de forma preoperatoria. Los cánceres de cavidad oral tienden a invadir hueso y tejido blando de forma temprana en su historia natural. Por lo tanto, los estudios de imagen preoperatorios se requieren en adición a la inspección y palpación de la cavidad.

- La tomografía computada (TC) con contraste intravenoso, se usa ampliamente para detectar invasión ósea; ha remplazado ampliamente a técnicas como radiografías simples.
- La resonancia magnética puede complementar o reemplazar la TC al proveer mejor visualización de afección de tejidos blandos e invasión perineural macroscópica, teniendo también buena certeza en detectar invasión ósea. Mientras la TC puede ser limitada por artificios metálicos o restauraciones dentales, la RM puede ser afectada por movimientos del paciente y procesos inflamatorios.
- La tomografía con emisión de positrones (TEP/TC) puede utilizarse adecuadamente en evaluar la extensión del tumor primario y ayudar en la planeación para la radioterapia definitiva. Puede ayudar también a identificar ganglios afectados sospechosos por CT o MR pero que no cumplen los criterios imagenológicos establecidos de malignidad.

Estadificación

El sistema de tumor-ganglio-metástasis (TNM) del Comité Americano de Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés), se utiliza para clasificar el cáncer de cavidad oral y orofaringe. Por definición los pacientes con etapas tempranas (estadios I y II), tiene tumores menores de 4cm, sin invasión profunda de estructuras adyacentes y sin evidencia de afección ganglionar. Los pacientes con estadios III y IV tienen tumores mayores de 4cm, invasión de estructuras adyacentes y/o afección ganglionar o enfermedad metastásica.

Factores pronóstico.

La sobrevida promedio a 5 años en cáncer de cavidad oral y orofaringe se ha reportado en el orden del 50-60%, sin que hasta el momento se hayan definido con claridad los factores pronósticos determinantes en estos procesos. En efecto, existen lesiones en estadios intermedios de acuerdo a la clasificación de la AJCC (7ª edición) que tienen resultados malos en el seguimiento a mediano plazo. Al mismo tiempo, el tratamiento quirúrgico con márgenes “libres”, -los cuales al momento no se han definido de manera precisa-tampoco es una garantía de un tiempo libre de enfermedad y una sobrevida prolongada.

Diversos autores (Brandwein-Gensler et al, ref), han reportado características histopatológicas del tumor primario que se asocian con la sobrevida específica y global en análisis multivariados y con definición de grupos de riesgo. En efecto, la invasión perineural, calidad de infiltrado linfoplasmocitario en los márgenes del tumor y la existencia de márgenes imprecisos han sido características histológicas que han permitido discernir grupos de bajo, mediano y alto riesgo para la presencia de metástasis ganglionares, y a distancia. (ref). Lo anterior se ha intentado ya incluir aunque de manera incompleta y opcional dentro del esquema de clasificación estadificación TNM de la AJCC.

De manera clásica se ha considerado el tabaquismo y el alcoholismo como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cavidad oral y orofaringe y se ha correlacionado la intensidad y duración de dichos hábitos con la posibilidad de desarrollo de dichas neoplasias malignas así como con la respuesta al tratamiento. A mayor abundamiento, el fenómeno de cancerización de campo y la existencia consecuente de lesiones multicéntricas en cavidad oral y orofaringe se han correlacionado con los hábitos tabáquicos y alcohólicos.

En los últimos 20 años se había observado una declinación en los países occidentales y desarrollados del tabaquismo y alcoholismo, y con ello una disminución en la incidencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe. Sin embargo desde hace 10 años se ha observado un aumento dramático de la incidencia de cáncer de orofaringe (y en menor cuantía de cáncer de cavidad oral), y la existencia de infección por VPH asociada. Diversos estudios han establecido la relación causa efecto del VPH, ya que como en el caso de carcinoma cervicouterino se ha demostrado la presencia en dichos tumores de anticuerpos a cápsides de HPV 16, y DNA de HPV (específicamente 16) demostrado por el método de Polimerasa de cadena reversa (PCR) ref. Sturgis EM, et al and Dillner J .

Además de HPV 16 se han correlacionado con cáncer de orofaringe y cavidad oral otros tipos virales como HPV 18, 32,34 aunque su incidencia es mucho menor, y en cierta forma correlacionado con diferencias en prácticas sexuales (sexo oral y largo tiempo exposición a dichas costumbres o parejas). Los canceres de orofaringe -y cavidad oral en menor grado- asociados a HPV parecen tener una biología diferente y mejores resultados oncológicos. Las mutaciones TP53 son encontradas comúnmente en canceres de orofaringe y cavidad oral VPH negativos, similar a los carcinomas escamosos de cabeza y cuello relacionados clásicamente al consumo de alcohol y tabaco, en contraposición a una frecuencia baja de mutaciones TP53 en canceres de orofaringe y cavidad oral condicionados por VPH.

Tratamiento

Para el cáncer de cavidad oral la cirugía y la radioterapia representan el estándar de tratamiento para la enfermedad en etapa temprana y en lesiones localmente avanzadas resecables. El tratamiento específico es dictado por el estadio T, N y, si es N0 al diagnóstico, por el riesgo de involucro ganglionar. El tratamiento multidisciplinario es particularmente importante para éste sitio por las funciones fisiológicas críticas que se pueden afectar. La

mayoría de la literatura recomienda terapia quirúrgica para los tumores de cavidad oral resecables, incluso para los más avanzados. El concepto de preservación de órganos utilizando quimioterapia en el manejo inicial de estos pacientes ha recibido menor atención en el manejo de estos tumores, porque los resultados funcionales después de cirugía primaria son frecuentemente buenos debido a los avances en la reconstrucción utilizando técnicas microvasculares. La radioterapia primaria se debe ofrecer a pacientes seleccionados que son médicamente inoperables o rehúsan cirugía. La quimio-radioterapia postoperatoria o rescisión de márgenes positivos (si es técnicamente factible) se recomienda para todos los pacientes con cáncer de cavidad oral con factores patológicos adversos como sería extensión extracapsular ganglionar y/o márgenes positivos. Para otros factores de riesgo como son pT3 o Pt4, N2 o N3, enfermedad ganglionar en niveles IV o V o invasión perineural o vascular, se debe utilizar el juicio clínico para considerar agregar quimioterapia a la radioterapia o tratarlos solo con radioterapia.

El algoritmo de tratamiento del cáncer de orofaringe se ha dividido en temprano, localmente avanzado y metastásico. Para la etapa temprana (T1-2, N0-1) se pueden tratar con cirugía primaria incluyendo disección de cuello, cuando esté indicada, o con radioterapia definitiva. La quimio-radioterapia es recomendada con categoría 1 para factores adversos patológicos como extensión extracapsular ganglionar o márgenes positivos. Para enfermedad localmente avanzada (T3-4, N0-1; o cualquier T, N2-3) existen 3 formas de tratamiento. Éstas formas son: 1) terapia sistémica/radioterapia con cirugía de salvamento para la enfermedad recurrente; 2) Cirugía con la terapia adyuvante apropiada con QT/RT o RT; o 3) Quimioterapia de inducción seguida de RT o QT/RT para la cual existe mayor desacuerdo. La terapia sistémica con cisplatino solo es preferida como tratamiento de enfermedad local o regionalmente avanzada (T3-4^a, N0-1, o cualquier T, N2-3).

2. HIPOTESIS

El pronóstico de los pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe se debe definir además de los factores del sistema T, N, M por parámetros histológicos que son márgenes quirúrgicos probados, infiltración linfocitaria, calidad de bordes tumorales e infiltración perineural. Asimismo la determinación del status de HPV en cáncer de orofaringe-y en menor grado en cavidad oral- define grupos de riesgo y la capacidad de respuesta y resultados oncológicos con los tratamientos establecidos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

El carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaringe representa el sexto lugar de cáncer en reportes recientes (1). Los periodos de supervivencia libre y específica de enfermedad a 5 años son de 50-55%. Con el advenimiento de nuevas técnicas resectivas y de reconstrucción estos números han mejorado. A pesar de ello, el pronóstico es frecuentemente malo, aun en casos intermedios donde se han obtenido márgenes quirúrgicos negativos. Para evaluar la significancia de factores clínicos, patológicos y terapéuticos en esta entidad, se realizó este estudio donde el principal objetivo fue la supervivencia global de enfermedad (SGE).

4. OBJETIVOS

General

Los objetivos primarios fueron determinar el periodo libre de enfermedad, supervivencia específica y supervivencia global de acuerdo a factores clínico-patológicos y a riesgo histológico.

Específico

Definir factores patológicos que influyen en la sobrevida de los pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe.

5. DISEÑO.

Estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo.

6. MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaringe, que se presentaron al departamento de cirugía de cabeza y cuello del Instituto Nacional de Cancerología de 1990 a 2012. Los pacientes incluidos correspondieron a una edad \geq a 16 años, con diagnóstico histológico y expedientes clínicos demostrando carcinoma de células escamosas. Todos los casos recibieron tratamiento con intento curativo, con un seguimiento mínimo de 3 meses. Se realizó historia clínica completa, rx de tórax, y nasofaringoscopia además de tomografía axial computarizada (TAC) con contraste de cabeza, cuello y mediastino superior. Los pacientes con lesiones cercanas a la encía fueron sometidos también a ortopantomografía. Los pacientes con cáncer de orofaringe fueron sometidos a panendoscopia. Se usó la estadificación clínica de acuerdo a la 7a edición de la AJCC. Los márgenes fueron clasificados en negativos, marginales ($> 5\text{mm} < 10\text{mm}$ del borde tumoral) y positivos. Los factores pronósticos patológicos analizados además fueron: grado, infiltración linfocitaria de márgenes y tumor, invasión linfovascular y perineural, así como el patrón de invasión de acuerdo a Brandwein (1). La sobrevida fue calculada desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la muerte o última consulta. Las diferencias en sobrevida fueron determinadas usando la prueba de log-Rank, y las curvas de sobrevida generadas usando el

método Kaplan-Meier. ($p < .05$) Todos los factores significativos en el análisis bivariado fueron ajustados en un modelo multivariado de regresión logística de Cox, donde los riesgos relativos (RR) fueron calculados y la significancia considerada a $p < .05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud título Segundo.
- Art. 16. en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
- Art. 17. donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

CRITERIOS DE SELECCION:

Criterios de inclusión

- 1.- Edad.- mayores de 18 años
- 2.- Con diagnóstico de cáncer epidermoide de cavidad oral u orofaringe probado por histopatología.
- 3.-Pacientes que hubieran completado un tratamiento completo ya sea con cirugía, cirugía+Radioterapia, radioterapia+cirugía y radioterapia exclusivamente. (Tratamiento básico)

Los pacientes incluidos pueden haber recibido quimioterapia con agentes citotóxicos, blancos moleculares y anticuerpos en cualquier fase de su tratamiento básico.

4.-Tratamiento administrado con fines curativos.

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron todos aquellos pacientes con expediente clínico incompleto.

2. Pacientes que recibieron tratamiento solo con finalidad paliativa.

3. Histologías no epidermoides.

4.-Pacientes con ECOG <II o Karnofsky <70%.

5.-Pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <60ml en 24 hs, o insuficiencia hepática (Child B).

6.-Pacientes que no terminen tratamiento básico definido en el inicio.

7.-Pacientes con enfermedad metastásica.

8.-Presencia de 2ª neoplasia maligna activa (no en remisión), al inicio del tratamiento.

DEFINICION DE VARIABLES

Descripción de las variables en la tabla 1.

Tabla 1

Nombre de la variable	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Años	Cuantitativa discontinua o de intervalo
Género	M/F	Cualitativa nominal (binomial)
Albumina	pg/dl	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Mg/Dl	Cuantitativa continua
Tabaquismo	Presente / Ausente	Cualitativa nominal
Alcoholismo	Presente / Ausente	Cualitativa nominal
Cirugía	Primaria / De rescate	Cualitativa nominal
Disección de cuello	Realizada / no realizada	Cualitativa nominal
Radioterapia	Presente / Ausente	Cualitativa nominal
Quimioterapia	Presente / Ausente	Cualitativa nominal
Factores patológicos	Presente / Ausente	Cualitativa nominal.

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

Se realizó una búsqueda en el expediente electrónico y captura de datos de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer epidermoide de cavidad oral y orofaringe que cumplieran los criterios de inclusión descritos.

Los factores histopatológicos fueron establecidos mediante revisión de laminillas de forma independiente por dos patólogos del Instituto.

RECURSOS

Los materiales que se utilizarán en el desarrollo del estudio son el acceso al expediente electrónico para recolectar la información, computadora, hojas de papel, impresora, laminillas y bloques de parafina archivados. Programa para cálculos estadísticos "SPSS" de IBM.

ESTADÍSTICA

Descriptiva

Medidas de Frecuencia (Número de casos y porcentaje)

Medidas de tendencia. (Media, Mediana, Moda y DS)

7. RESULTADOS

Un total de 634 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 59.1 años, (DS 12.9, rango 17-105). 499 pacientes (78.7 %), correspondieron a cáncer de cavidad oral y 135 (21.3) a cáncer de orofaringe. Las características clínico patológicas de la cohorte se describen en la tabla 2.

Tabla 2.

Variable	Categoría	No de casos	% de casos
<u>Genero</u>	Masculino	357	56.3
	Femenino	277	43.7
Alcohol	Si	284	44.8
	No	350	55.9
Tabaco	Si	343	54.1
	No	291	45.9
<u>Sitio :</u>			
Cavidad oral:		499	78.7
	Lengua	215	33.9
	Encía superior y paladar	80	11.4
	Encía inferior	67	10.6
	Trígono retromolar	49	7.7
	Piso de boca	55	8.7
	Mucosa oral	33	5.2
Orofaringe:		135	21.6

	Fosa amigdalina	69	10.9
	Base de lengua	55	8.7
	Paladar blando	11	3.9
Clasificación T			
	T1	48	7.6
	T2	180	28.4
	T3	136	21.5
	T4	222	35
	T4b	48	7.6
Clasificación N			
	N0	307	48.4
	N1	109	17.2
	N2	172	27.1
	N3	46	7.3
Tratamiento:			
	Cx	211	28.54
	Cx+Rt±Qt	200	29.02
	Rt±Qt	178	35.33
	Rt±Qt+Cx	45	7.09

La mediana de seguimiento fue de 7.8 años; la mediana de sobrevida global fue de 5.11 años. La sobrevida promedio a 1 año fue de 80.1%, a 3 años 58% y a 5 años 51.3%. Los factores significativos en el análisis bivariado global fueron edad, clasificación T,N, Índice de masa corporal (IMC), tabaquismo y alcoholismo, subsitio trigono retromolar, piso de boca, orofaringe, márgenes quirúrgicos (fig. 1) y tratamiento no quirúrgico inicial. El análisis multivariado global se ejemplifica en la tabla 2. El grado histológico fue determinado en 114

enfermos, de los cuales 22 (19.2 %) tuvieron tumores bien diferenciados, 73 (64. %) lesiones moderadamente diferenciadas, 17(15%) pobremente diferenciadas y 2 indiferenciadas (1.7%). La invasión perineural se determinó en 102 pacientes de los cuales en 42(41.7%) fue positiva; el patrón invasivo de los márgenes se determinó en 63 casos de los cuales 22(35%), fueron en islas. La presencia de infiltrado linfocitario en tumor y márgenes se determino en 50 pacientes de los cuales 20 (40%), lo presentaron de manera intensa. Las curvas de Kaplan Meier para infiltración perineural y patrón invasivo de márgenes demuestran alta significancia. Un nuevo modelo de análisis multivariado ajustado con estas categorías fue significativo para infiltración perineural y bordes en islas como se señala en la tabla 3.

TABLA 3.-ANALISIS MULTIVARIADO SUBRUPO PATOLOGICO

Factor	p	RR	95% CI
Infiltración perineural	0.002	28.242	3.498-228
Borde en islas	0.001	6.433	2.206-18.758

8. DISCUSION Y CONCLUSIONES

El cáncer epidermoide de cavidad oral y orofaringe e discretamente más común en hombres que en mujeres que en hombres con 1.4 : 1, siendo muy similar a lo encontrado en nuestra muestra con 56 y 44% respectivamente. En cuanto al consumo de alcohol y tabaco se encontró que el 44.8 y 55.9% de los pacientes los consumían de forma frecuente, lo que destaca el

elevado número de casos en que se encuentra éste factor de riesgo ya demostrado en múltiples estudios.

Fue posible la identificación de la invasión perineural y el patrón invasivo de los márgenes como factores de mal pronóstico con significancia estadística ($p < 0.002$), incluso sin haber sido posible la búsqueda intencionada de éstos factores en la totalidad de la muestra, lo que advierte de la importancia de éstos factores de riesgo e invita a la realización de estudios prospectivos y a la realización y búsqueda de éstos factores de forma rutinaria. Con respecto a al tamaño del tumor y al grado histológico pudimos también identificar y medir su papel como factores de mal pronóstico como se reporta en la literatura mundial, siendo muy importante el impacto en pronóstico y la mayor brecha en la diferencia de supervivencia al pasar de T2 a T3, con una marcada caída en la curva de supervivencia. Los márgenes cercanos vs mayores a 5mm también fueron un factor importante tanto para recurrencia como para supervivencia, no siendo tan marcada la diferencia entre márgenes de 5mm vs 10mm.

En cuanto al tratamiento, pudimos observar que la cirugía como modalidad única fue utilizada en 211 pacientes (28.54%), siendo el principal tratamiento inicial y el más utilizado como modalidad única. La combinación de Cirugía/RT/QT se utilizó en 200p (35.33%), RT±QT en 178 (35.3%) y el resto de combinaciones en 7.09%, lo que destaca a la cirugía y la radioterapia como las principales modalidades terapéuticas al igual que lo demostrado en la literatura. Aquellos pacientes con tumores tempranos o aquellos con tumores resecables, se beneficiarán de cirugía inicial, ya sea como modalidad única o con adyuvancia con RT dependiendo de la presencia de factores de riesgo. La quimioterapia sola o combinada con otras modalidades, se reserva para tumores avanzados o metastásicos.

Dentro de las limitantes de éste estudio se encuentra el hecho de ser estudio retrospectivo principalmente, con un rango de aproximadamente 12 años, dentro de los cuales han existido

cambios en la estadificación y en las modalidades de tratamiento que pudieran llevar a cierto sesgo. Además no fue factible la validación de los criterios patológicos en la totalidad de la muestra tomada. Sin embargo fue factible obtener con confianza estadística el papel de los factores de riesgo antes mencionados.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, “Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival.” *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;29(2):167-78
2. Brandwein-Gensler M, Smith RV et-al. “Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma.” *Am J Surg Pathol.* 2010 May; 34(5):676-88.
3. Tai SK, L WY et-al. “Perineural invasion as a major determinant for the aggressiveness associated with increased tumor thickness in t1-2 oral tongue and buccal squamous cell carcinoma”. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct; 20(11):3568-74.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e.
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines, 2013, “Salivary Gland Tumors”.
6. “AJCC Staging Manual” 7e, American Joint Committee on Cancer, ed. Springer, 2010.
7. Herrera A, Granados M, “Cáncer de cavidad oral y orofaringe” *Manual de Oncología* 5e, Mc Graw hill, 2013.
8. Fleming AJ, Jr., Smith SP, Jr., Paul CM, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography

- on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:1173-1179.
9. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-4301.
 10. Asman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-366
 11. Inha P, Lewis JS, Jr., Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012;118:3519-3530
 12. Globocan
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
(Accessed on June 28, 2011).
 13. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms. In: Royal College of Pathologists Guidelines, 2nd, Helliwell T, Woolgar JA (Eds), Royal College of Pathologists, London 2005.
 14. Bradley PJ, MacLennan K,. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:74.
 15. Koch WM, Stafford E, Baja G. Cancer of the oral cavity. In: Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 3rd, Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.250
 16. Bessell A, Glenny AM, Furness S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006205.
 17. Duvvuri U, Simental AA Jr, D'Angelo G, et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004; 114:2228.
 18. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, et al. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck* 2007; 29:3.
 19. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma

- of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115:1489.
20. Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1570.
 21. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, et al. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:637.
 22. Gross ND, Patel SG, Carvalho AL, et al. Nomogram for deciding adjuvant treatment after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008; 30:1352.
 23. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92:3030.
 24. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer* 2009; 115:5700.
 25. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132:504.
 26. Aein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994; 16:358.
 27. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002; 112:616.
 28. Impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck* 1990; 12:470.