



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON CANCER DE LENGUA  
MENORES DE 40 AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DE CENTRO  
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DURANTE LOS AÑOS 2011 AL 2015

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN  
CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS

**PRESENTA**

Dr. David Rayas Ruíz

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. José Alberto Abrego Vasquez

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Febrero 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

**Dr David Rayas Ruíz**

---

**Dr Jose Alberto Abrego Vasquez**  
**Asesor Clínico y Metodológico**

---

**Dr. Francisco Gallegos Hernández**  
**Profesor Titular**

---

**Dr Gabriel González Ávila M. en C.**  
**Director de Educación e Investigación en Salud**



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **01/12/2016**

**M.C. JOSE ALBERTO ABREGO VASQUEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE LENGUA MENORES DE 40 AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DURANTE LOS AÑOS 2011 AL 2015**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-41

ATENTAMENTE

**DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## INDICE

1. Título.....	5
2. Resumen.....	5
3. Antecedentes y marco teórico.....	6
4. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	14
5. Justificación.....	15
6. Objetivos.....	16
6.1. General.....	16
6.2. Específicos.....	16
7. Hipótesis.....	17
8. Material y métodos.....	17
8.1.- Diseño de estudio.....	17
8.2. Universo de trabajo.....	17
8.3. Descripción de variables.....	17
9. Criterios de selección.....	21
Análisis estadístico.....	21
10. Aspectos éticos.....	22
11. Recursos humanos, financiamiento y factibilidad.....	22
12. Resultados.....	23
13. Discusión y Conclusiones.....	31
12. Cronograma.....	35
15. Anexos.....	36
16. Bibliografía.....	37

## **1. TITULO**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE LENGUA MENORES DE 40 AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DURANTE LOS AÑOS 2011 AL 2015”

## **2. RESUMEN**

### **INTRODUCCION**

El carcinoma epidermoide de cavidad oral representa del 20 al 40% de las neoplasias malignas de vías aerodigestivas y dentro de este subgrupo el cáncer de lengua es uno de los subsitios con mayor frecuencia de afección por esta patología.

Se conocen muchos factores de riesgo así como pronóstico, algunos definidos desde hace ya varios años y otros estudiados de forma más reciente; este es el caso de la infección del virus del papiloma humano. Los pacientes cuyo carcinoma se originó como consecuencia de la infección por este virus tienden a tener un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento.

La edad es otro factor pronóstico mal caracterizado, ya que algunas series reportan que los pacientes con edad menor a 40 años tienen una evolución más indolente mientras que algunos otros estudios indican una tendencia hacia un comportamiento similar o más agresivo que su contraparte mayor a 40 años.

### **OBJETIVO:**

Con el presente estudio se pretende determinar las características clínicas en los pacientes menores de 40 años sometidos a tratamiento quirúrgico. Se documentará la incidencia de

factores de riesgo y mal pronóstico como enfermedad ganglionar, etapa clínica, profundidad tumoral, etc.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se trata de un estudio epidemiológico, retrospectivo y descriptivo en el cual se determinará el nombre y número de afiliación de los pacientes con cáncer de lengua menores de 40 años de edad sometidos a tratamiento quirúrgico en el servicio de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo comprendido entre 2011 y 2015. Posteriormente se realizará una búsqueda de la información requerida en la hoja de recolección de datos (ver anexo) en el archivo clínico de la unidad. Con dicha información se realizará la descripción y análisis de las características clínicas en la población seleccionada y se comparará con las características reportadas para la población general.

## **BENEFICIOS**

Determinar las características clínico patológicas en los pacientes con diagnóstico de cáncer de lengua menores a 40 años de edad sometidos a tratamiento quirúrgico

## **PRODUCTO**

Tesis de especialidad

## **PALABRAS CLAVE**

Cáncer de cabeza y cuello, cáncer de lengua, neoplasias de lengua, paciente joven.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO REFERENCIAL Y CONCEPTUAL**

##### **1. GENERALIDADES**

###### **A) CANCER DE LENGUA**

El cáncer de lengua se engloba dentro de las neoplasias de cavidad oral cuyos subtipos son: labios, piso de la boca, los dos tercios anteriores de la lengua, triángulo retromolar, carrillos alveolares, mucosa oral y paladar.

La lengua se encuentra dividida en la porción anterior a las papilas circunvaladas y la cual corresponde a dos tercios partes del órgano y la porción posterior a las papilas conformada por el tercio proximal. A diferencia de la porción anterior la porción posterior se clasifica como una neoplasia perteneciente a la orofaringe y por consecuencia tiene un manejo y pronóstico diferente.

Histológicamente el 95% de las neoplasias son de tipo epidermoide, otras histologías más infrecuentes son células salivares menores, sarcomas, melanoma, carcinoma verrugoso, etc<sup>7</sup>.

La lengua tiene una red abundante de conductos linfáticos, lo cual la hace especialmente propensa a la diseminación linfática del tumor en etapas tempranas. También implica una mayor frecuencia de metástasis ocultas. Este hecho reviste un significado muy importante ya que la presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante<sup>8</sup>. Los primeros niveles ganglionares son el Ib y II<sup>7</sup>. De acuerdo a Byers et al<sup>9</sup> la frecuencia de metástasis hacia relevos ganglionares subsecuentes (i.e. hacia el nivel III y IV) sin desarrollar metástasis en los relevos previos I y II puede ser hasta del 16% mientras que al diagnóstico alrededor de 35% de los pacientes tendrán enfermedad ganglionar positiva y 5% tendrá enfermedad ganglionar bilateral. La incidencia de involucro ganglionar aumenta con el tamaño tumoral y con la profundidad de invasión<sup>7</sup>.

## B) ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

El carcinoma epidermoide de la lengua es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en la cavidad oral, representa del 20 al 40% de las neoplasias malignas en esta región<sup>1</sup>. En México de acuerdo con datos del Globocan 2012 el carcinoma de lengua se engloba dentro de las neoplasias de cavidad oral y es la decimotercera neoplasia más frecuente representando el 1.9% de las neoplasias malignas con 2791 casos diagnosticados ese año y siendo en 1% la causa de los fallecimientos por cáncer. La supervivencia reportada por el AJCC está englobada dentro de la supervivencia de las neoplasias de cavidad oral y de acuerdo a la etapa son de 71% en la etapa clínica I, 57.9% en la etapa clínica II, 44.5% en la etapa clínica III y 31.9% en la etapa clínica IV<sup>7</sup>.

## C) EDAD

Clásicamente existe el concepto del cáncer de la lengua como una patología que se presenta principalmente en hombres con en la sexta a octava década de la vida con consumo importante de alcohol y tabaco; sin embargo es un hecho que la epidemiología del cáncer de lengua se ha modificado en los últimos años, implicando cada vez con mayor frecuencia a pacientes menores de 40 años quienes previamente representaban 3% de la población afectada y actualmente han duplicado su incidencia representando hasta 7% de los casos<sup>10,11</sup>. Esta transición epidemiológica fue reportada inicialmente por Schantz y Yu en Estados Unidos a mediados de la década de los setenta<sup>12</sup>. En fechas más recientes se ha documentado la persistencia en el aumento en la incidencia de cáncer de cavidad oral en adultos jóvenes; principalmente de lengua y orofaringe. Dichos reportes provienen de países como India, Europa, Estados Unidos y China<sup>12-13</sup>.

Aun no es clara la etiología en este subgrupo de pacientes, algunos autores como Patel SC<sup>14</sup> sugieren que la infección por virus de papiloma humano o la predisposición genética pudieran tener un rol importante en la etiología del cáncer de lengua en pacientes jóvenes. Así mismo esta población tiene una menor exposición en tiempo e intensidad a factores de riesgo ya conocidos en pacientes mayores como es el tabaquismo y alcoholismo.

No solamente ha aumentado el cáncer de lengua en la población joven, sino que esta presenta diferencias epidemiológicas y de comportamiento biológico de la enfermedad importantes (*i.e.* en este subgrupo hay una proporción mayor de mujeres y tiende a ser una enfermedad con mayor recurrencia y agresividad)<sup>15,16</sup>.

La consideración actual es que se trata de una entidad genética, molecular y finalmente biológicamente diferente a su contraparte clásica; pacientes jóvenes vs pacientes de edad avanzada<sup>6</sup>.

## D) FACTORES DE RIESGO

### i) Tabaquismo y alcoholismo

Los factores de riesgo tradicionalmente considerados para cáncer epidermoide de cavidad oral y para cáncer de lengua son el tabaquismo y el alcoholismo predominantemente. El tabaco tiene efecto carcinógeno iniciativo y de promoción ya sea fumado o mascado<sup>17</sup>. El riesgo del tabaco y del alcohol para el desarrollo del cáncer de cavidad oral tienen efecto no solo aditivo sino multiplicativo<sup>18</sup>. Existen teorías que intentan explicar la relación entre estos dos factores; se

ha propuesto que el alcohol puede actuar como solvente de sustancias cancerígenas facilitando su paso a través de membranas celulares. También se ha propuesto que el alcohol aumente el metabolismo hepático y de esta forma incrementa la activación de carcinógenos<sup>18</sup>.

Estudios en pacientes menores de 40 años reportan una alta proporción de pacientes en los cuales no existe un factor etiológico definido<sup>19</sup>. Pese a la existencia de evidencia acerca de la ausencia de exposición a tabaco y alcohol en muchos pacientes jóvenes aun existe controversia acerca de si se trata de una entidad diferente.

En algunas regiones asiáticas existe otro tipo de exposición a tabaco, esta se da a través del hábito de mascar Betel, una mezcla de tabaco, especias y nuez de Betel y la cual también se ha demostrado ser un factor de riesgo para cáncer de cavidad oral<sup>20</sup>.

#### ii) Inmunosupresión

Por otra parte la inmunosupresión crónica como la que existe en pacientes con VIH o sometidos a trasplante ha demostrado aumentar la incidencia de algunas patologías oncológicas como leucemia, sin embargo no se ha demostrado que aumente la incidencia de cavidad oral<sup>21</sup>.

#### iii) Ocupación

Existe una cantidad limitada de evidencia epidemiológica, sin embargo los estudios realizados apuntan hacia un posible riesgo ante la exposición de formaldehído, presente en el ambiente laboral de personas dedicadas a pintura, impresión y trabajadores textiles<sup>22</sup>. Hasta el momento no existe un estudio que se enfoque a los riesgos laborales para cáncer de cavidad oral en pacientes jóvenes.

#### iv) Factores genéticos

De acuerdo a los estudios realizados en población de edad mayor a 40 años existen identificados diversos genes supresores tumorales que se encuentran mutados con cierta frecuencia<sup>23</sup>.

Existen pocos estudios que aborden este aspecto en los pacientes jóvenes. Los estudios existentes apuntan a que los pacientes que a pesar de su corta edad tuvieron exposición temprana y prolongada al tabaco y alcohol tienen pérdida de heterocigocidad en los mismos genes que sus contrapartes de mayor edad, así mismo la mutación de p53 frecuente en el cáncer de cavidad oral se presenta con una frecuencia del 50% en pacientes jóvenes expuestos a tabaco y alcohol, sin embargo en estudios preliminares se ha observado una menor

frecuencia de mutación de este gen en los pacientes jóvenes no expuestos al tabaco o alcohol<sup>24</sup>.

#### v) Enfermedades virales

Se han implicado varios tipos de virus en el desarrollo de cáncer de cavidad oral, de forma más predominante se ha estudiado al virus de Epstein Barr (VEB) y el virus de papiloma humano (VPH).

El mecanismo implicado en el posible papel oncogénico del VEB es a través de la modificación en la función de los linfoblastos B<sup>25</sup>. Además existen reportes que miden la frecuencia de presencia de DNA del VEB en muestras tumorales de pacientes con cáncer de cavidad oral, hallando este en 11-50% de los casos de acuerdo a la referencia consultada<sup>26-27</sup>. En un estudio se intentó identificar diferencias en la prevalencia de infección por VEB en la población joven y los adultos mayores, encontrando infección en 34% de las muestras de cáncer de cavidad oral en la población general y 24% en la población joven, concluyendo de forma preliminar la posible ausencia de asociación del virus con el cambio epidemiológico reportado en los últimos años<sup>27</sup>. Podemos afirmar que aún no se ha definido si el VEB tiene algún rol etiológico en el cáncer de cavidad oral.

Por su parte el VPH también ha sido implicado como agente etiológico en el cáncer de cavidad oral sin embargo de forma contradictoria; Miller y White afirman que debido a la extensa distribución del virus en la población humana su presencia en las muestras de cáncer no es causativa<sup>28</sup>, sin embargo algunos otros reportes comentan la asociación del cáncer orofaríngeo con los subtipos de VPH de alto riesgo<sup>29</sup>.

#### E) DIAGNOSTICO

El cuadro clínico inicialmente presenta irritación leve de la lengua, seguida de ulceración, aumentando paulatinamente el dolor y aparición del tumor el cual al infiltrar los músculos intrínsecos de la lengua puede afectar la deglución. La extensión de la enfermedad se determina de forma clínica mediante inspección visual y palpación<sup>7</sup>. En caso de duda de infiltración a piso de boca, cortical ósea u otras estructuras se puede realizar tomografía o resonancia magnética para confirmar la extensión de la enfermedad. De forma rutinaria se debe realizar biopsia previo al tratamiento definitivo de la neoplasia ya que entre los diagnósticos diferenciales se encuentra los mioblastomas de células granulares, granulomas piogénicos y de forma muy infrecuente úlceras sifilíticas y tuberculosas.

## F) TRATAMIENTO

### i) Cirugía

La cirugía y la radioterapia son los pilares en el tratamiento de las neoplasias malignas de lengua anterior, la elección del tratamiento depende del estadio clínico específico así como del riesgo de enfermedad metastásica ganglionar en caso de pacientes sin adenopatías clínicas<sup>8</sup>.

Los pacientes con enfermedad temprana de preferencia deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico, en caso de pacientes no aptos para cirugía o que rechacen el tratamiento la opción es radioterapia definitiva<sup>8</sup>. La función de la lengua decrecerá de forma proporcional al volumen de tejido reseado, sin embargo siempre se debe dar prioridad a la resección completa del tumor con un margen quirúrgico de 1cm<sup>30</sup>.

### ii) Disección ganglionar

La afección ganglionar es uno de los principales factores pronóstico, sin embargo la disección ganglionar electiva aun en cáncer de cavidad oral aun esta en discusión. Previamente se consideraba que en etapas tempranas del cáncer de lengua se podía obviar la disección ganglionar y en caso de presentar recurrencia dar tratamiento mediante la vigilancia estrecha con mismos resultados que la disección ganglionar electiva, sin embargo un estudio reciente<sup>7</sup> demostró que los pacientes en etapa temprana que presentan recurrencia tienen disminución en la supervivencia, con la conclusión de que en todos los pacientes con profundidad tumoral mayor a 2mm esta indicada la disección ganglionar electiva, de forma mínima en los niveles I, II y III.

### iii) Radioterapia y recurrencia

La radioterapia tiene diversas aplicaciones, en el inicio de la enfermedad; esto es, etapa clínica I se puede administrar en forma de radioterapia externa seguida de braquiterapia, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada es conveniente administrar radioterapia en forma concurrente con quimioterapia<sup>7</sup>.

Las lesiones que generen sospecha de recurrencia deberán ser siempre sometidas a biopsia. La recurrencia posterior a radioterapia en medida de lo posible deberá ser sometida a tratamiento quirúrgico mientras que la recurrencia posterior a cirugía debe ser tratada con reescisión de la lesión seguida de radioterapia<sup>7</sup>.

## G) FACTORES PRONÓSTICO

El factor pronóstico más importante es la afección ganglionar metastásica, ya que en los pacientes en los que se demuestra siembras tumorales en los ganglios linfáticos regionales la supervivencia disminuye por debajo del 40% a 5 años<sup>9</sup>. La posibilidad de invasión ganglionar aumenta proporcionalmente con la mayor profundidad tumoral y también con el tamaño tumoral o etapa T, siendo mucho mayor el riesgo cuando la profundidad tumoral es mayor a 4mm y esto está explicado por la mayor afección de la red linfocascular. Otros factores relacionados con la biología tumoral como la invasión extracapsular, permeación linfocascular y perineural se han visto implicados en el pronóstico en series retrospectivas publicadas<sup>12</sup>. Dichos factores pronóstico repercuten de forma práctica en el tratamiento, convirtiéndose en indicadores de tratamiento adyuvante en la forma de radioterapia y quimioterapia, de ahí la relevancia en la identificación y caracterización de estos.

El sexo también se ha considerado como un factor pronóstico, sin embargo los resultados en los estudios han sido contradictorios, con una ligera inclinación hacia el sexo femenino como factor de mejor pronóstico<sup>7</sup>.

Llama la atención que diversos estudios muestran de forma consistente un mejor pronóstico en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello con positividad para infección por VPH, mientras que el tabaquismo con índice tabáquico mayor a 10 cajetillas al año se relaciona a un peor pronóstico<sup>13</sup>. Correlacionando el hecho de que el tabaquismo y alcoholismo como etiología en el cáncer de lengua de paciente joven es poco frecuente, podríamos esperar un mejor pronóstico en estos pacientes.

Otros factores que demuestran impacto en el riesgo de recurrencia y supervivencia son la invasión linfocascular, el margen quirúrgico negativo y el estadio clínico<sup>7</sup>. La profundidad tumoral es un factor de gran importancia ya que cuando esta rebasa los 3mm las posibilidades de invasión ganglionar y recurrencia aumentan de forma significativa<sup>7</sup>.

#### H) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

Algunos estudios reportan las características clínicas objeto de este estudio en población general sometida a tratamiento quirúrgico, incluso alguno de ellos en población mexicana<sup>48</sup>, refiriendo en promedio margen quirúrgico de 1.5cm, profundidad tumoral de 8mm. No se ha reportado en México las características clínicas para el cáncer de lengua, sino que es englobado en paciente con cáncer de vías aerodigestivas superiores, sin embargo en otros países se ha comentado una frecuencia de 14% de positividad de metástasis ganglionares, invasión linfocascular en 38%, invasión perineural 30%, recurrencia posterior a tratamiento

quirúrgico en 30%, mientras que la supervivencia a 5 años promedio es de 60% para la etapa I, 48% para la etapa II, 37% para la etapa III y 25% para la etapa IV<sup>49,50</sup>.

## MARCO CONCEPTUAL

1. Adyuvancia: Tratamiento adicional contra el cáncer administrado después del tratamiento primario en un intento de disminuir el riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia blanco molecular o terapia biológica<sup>31</sup>.
2. Betel: Tipo de tabaco sin humo hecho en la India con uso principalmente en Asia. Es una mezcla de tabaco, nuez de betel, especias y otros ingredientes<sup>32</sup>.
3. Cáncer de lengua: Neoplasia maligna de inicio en la lengua, cuando el origen se origina en los dos tercios anteriores se considera una neoplasia de cavidad oral, si se origina en el tercio posterior se considera un tipo de cáncer de orofarínge<sup>33</sup>.
4. Características clínicas: Dicho de una cualidad que da carácter o sirve para distinguir a un paciente en el entorno de su enfermedad<sup>34</sup>.
5. Enfermedad ganglionar: Diseminación de un tumor a través del sistema linfático con formación de un nuevo tumor dentro de un ganglio linfático<sup>35</sup>.
6. Etiología: Causa u origen de la enfermedad<sup>36</sup>.
7. Estadio Clínico: Etapa del cáncer (diseminación del cáncer en el organismo) basada en pruebas hechas previo a la cirugía. Estas incluyen exámenes físicos, pruebas de laboratorio, imagen y biopsias<sup>37</sup>.
8. Factor de riesgo: Característica que incrementa la probabilidad de desarrollar una enfermedad<sup>38</sup>.
9. Índice tabáquico: Número de cigarrillos o paquetes por año fumados<sup>39</sup>.
10. Invasión perineural: Invasión de células cancerígenas alrededor o a través de los nervios o el hallazgo de células tumorales en cualquiera de las capas de la vaina neural<sup>40</sup>.
11. Margen Quirúrgico: Borde de tejido removido en una cirugía, el margen es referido como negativo o limpio cuando el patólogo no encuentra células tumorales en el borde del tejido, sugiriendo que todo el tumor ha sido removido<sup>41</sup>.
12. Metástasis: Diseminación de células neoplásicas en un sitio distante dentro del organismo provenientes del tumor original<sup>42</sup>.

13. Profundidad tumoral: Espesor máximo de un tumor expresado en milímetros, determinado a partir de la medición micrométrica perpendicular desde la superficie del tumor hasta el punto más profundo de invasión tumoral<sup>43</sup>.
14. Pronóstico: Resultado probable de la evolución de una enfermedad; la probabilidad de que la enfermedad reaparezca o de recuperación<sup>43</sup>.
15. Recurrencia: Aparición de síntomas, signos o alteraciones en estudios de imagen, laboratorio o histopatológicos que indican la aparición nuevamente de la enfermedad posterior a un periodo mayor de 6 meses de ausencia de evidencia de persistencia de esta<sup>44</sup>.
16. Virus del Papiloma Humano: Tipo de virus que puede causar la formación de tejido anormal y otros cambios en las células. La infección durante largo tiempo de ciertos tipos de VPH puede causar cáncer<sup>45</sup>.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### **ARGUMENTACION**

El carcinoma epidermoide representa el 90% de los tumores malignos de las vías aerodigestivas, conformadas por la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, senos paranasales, larínge y cavidad oral<sup>1</sup>. El cáncer epidermoide de la lengua es el subsitio más frecuentemente afectado en la cavidad oral, representa del 20 al 40% de las neoplasias malignas en esta región<sup>2</sup>. En México ocupa el decimotercer lugar en frecuencia de padecimientos oncológicos, al representar el 1.9% de todas las neoplasias malignas y es la causa del 1% de los fallecimientos por causas oncológicas<sup>3</sup>. Múltiples publicaciones abordan la edad como un factor pronóstico, algunas apoyan un comportamiento clínico más agresivo en pacientes con edad menor a 40 años<sup>4</sup> mientras que otras no encontraron diferencias en el pronóstico entre estos pacientes y

los pacientes de mayor edad<sup>4,5</sup>. Es claro sin embargo que el perfil epidemiológico descrito en otros países difiere en los pacientes menores y mayores de 40 años en cuanto a los factores etiológicos, esto es; difiere en exposición al hábito tabáquico, alcohólico así como en incidencia de infección por virus de papiloma humano en comparación con los pacientes de mayor edad<sup>6</sup>. En México se encuentra poco estudiada la incidencia de dichas características epidemiológicas en este subgrupo de pacientes. El Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de concentración en el que se trata un gran volumen de pacientes con esta patología y por ende un sitio óptimo para la recolección de dichos datos y así poder contar con un panorama en la población mexicana.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Expuesto lo anterior podemos definir como nuestra **pregunta de investigación** lo siguiente:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de lengua menores de 40 años de edad sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de los años 2011 al 2015?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de lengua es una entidad relativamente frecuente dentro de las neoplasias de las vías aerodigestivas. Se han identificado múltiples factores pronósticos, así como diferentes etiologías. En años recientes se ha observado un aumento inexplicable en la incidencia del cáncer de lengua en pacientes con edad menor a 40 años, sin embargo aún no hay consenso que defina la edad menor a 40 años como un factor de mal pronóstico condicionado por biología tumoral más agresiva.

En diversos países se ha documentado las diferencias epidemiológicas y características clínicas en este subgrupo poblacional, sin embargo en México carecemos de información

respecto a la prevalencia de factores de riesgo, etapa clínica al momento del diagnóstico, mortalidad, patrones histopatológicos entre otras características clínicas.

El conocer de forma precisa si este subgrupo de pacientes tiene un comportamiento biológico más agresivo podría ayudar a definir de forma más precisa el tratamiento adecuado para cada paciente, evitando tanto la subterapéutica como el sobretratamiento del paciente.

Es pues de gran importancia para el Instituto Mexicano del Seguro Social y para los pacientes definir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de lengua menores de 40 años como un preliminar que podría adentrarnos e iniciarnos en investigaciones que deriven en un mejor entendimiento de la patología, tratamiento que ayuden a abatir la mortalidad por dicha enfermedad.

## **6. OBJETIVOS**

### **General**

Determinar las características clínicas entre los pacientes con cáncer de lengua menores de 40 años de edad sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo 2011 a 2015.

### **Específicos**

- Determinar la población a estudiar, obteniendo el listado de pacientes sometidos a tratamiento por el servicio de cabeza y cuello en el periodo comprendido de 2011 a 2015 en las listas de registro de quirófano y de consulta externa del servicio de cabeza y cuello.

- Obtener los expedientes de los pacientes en el archivo clínico y aplicar la hoja de recolección de datos.
- Juzgar el apego de cada expediente a los criterios de inclusión y exclusión y organizar los casos que serán incluidos en el análisis.
- Comparar las características clínicas en nuestra población incluidas en el protocolo y compararlas con las descritas en la literatura para pacientes mayores de 40 años en términos de frecuencias, porcentajes y proporciones.
- Obtener conclusiones con base en los resultados y el análisis de la literatura.

## **7. HIPÓTESIS**

Al tratarse de un estudio de prevalencia observacional descriptivo no se requiere de hipótesis.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio de prevalencia, transversal, observacional descriptivo y retrospectivo.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

El universo se compone de todos los pacientes diagnosticados con cáncer de lengua y menores de 40 años al momento del diagnóstico, sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 2011 al 2015.

Se incluirá a todo el universo del trabajo en el estudio por lo que no se requiere cálculo de la muestra.

### **Descripción de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Perfil Operacional</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Mortalidad	Fallecimiento a consecuencia de progresión del padecimiento oncológico o consecuente a su tratamiento	Se determinará de acuerdo a las notas del expediente clínico cuando la causa de fallecimiento se deba a progresión de la enfermedad o a complicaciones del tratamiento quirúrgico dentro de los 30 días siguientes a este.	Nominal / Dicotómica	Si / No
Mortalidad atribuida a progresión	Fallecimiento a consecuencia de progresión del padecimiento oncológico	Se determinará de acuerdo a las notas del expediente clínico	Nominal / Dicotómica	Si / No
Mortalidad quirúrgica	Fallecimiento a consecuencia del tratamiento quirúrgico	Se determinará de acuerdo a las notas del expediente clínico cuando el fallecimiento se atribuya a complicaciones del tratamiento quirúrgico dentro de los 30 días siguientes a este.	Nominal / Dicotómica	Si / No
Periodo libre de enfermedad	Tiempo durante el cual un paciente se mantiene sin signos ni síntomas de cáncer a partir del momento en el que finaliza el tratamiento oncológico primario	Tiempo durante el cual un paciente permanece sin datos clínicos o radiológicos de cáncer a partir del momento en el que finaliza el tratamiento oncológico primario	Numeral Continua	<b>Meses</b>
Recurrencia	Signos, síntomas o datos radiológicos que indiquen la reaparición de la enfermedad oncológica estudiada (cáncer de lengua)	Signos, síntomas o datos radiológicos que indiquen la reaparición de la enfermedad oncológica estudiada (cáncer de lengua)	Dicotómica nominal	<b>Positivo / Negativo</b>
Supervivencia	Proporción de pacientes vivos, con o sin enfermedad presente, después de un periodo de vigilancia estipulado.	Proporción de pacientes vivos, con o sin enfermedad presente, después de un periodo de vigilancia estipulado.	Numeral continua	<b>Porcentaje</b>
Edad al diagnóstico	Años de vida en el momento del diagnóstico	Años de vida en el momento del	Numeral discreta	Años

		diagnóstico		
Etapa Clínica	Extensión de la enfermedad en el cuerpo del paciente, definida según el manual del AJCC en su séptima edición.	Extensión de la enfermedad en el cuerpo del paciente, definida según el manual del AJCC en su séptima edición.	Cualitativa ordinal	Estadio Clínico
Metástasis ganglionar	Presencia de células neoplásicas en los ganglios linfáticos regionales identificadas por diversos métodos entre ellos tinción con H&E e inmunohistoquímica	Presencia de células neoplásicas en los ganglios linfáticos regionales detectados por tinción con Hematoxilina y Eosina	Dicotómica nominal	Presente / Ausente
Nivel Ganglionar	<p>Relevo linfático determinado por compartimentos anatómicos del cuello de acuerdo a la clasificación del Comité Conjunto Americano en Cáncer (AJCC). Estos son:</p> <p>Nivel 1, delimitado en la parte superior por la mandíbula; en la inferior, por el hueso hioides y el músculo digástrico,</p> <p>Nivel 2 Su límite superior es la base del cráneo; el inferior, la bifurcación de la carótida y una línea horizontal a la altura del hueso hioides; el anterior, el músculo estilo hioideo; y el posterior, el borde anterosuperior del músculo trapecio</p> <p>Nivel 3 Su límite superior es una línea horizontal a la altura del hueso hioides; el límite inferior, una línea horizontal a la altura del cartílago cricoides; el límite posterior, el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (MECM); y el límite anterior, el borde lateral del músculo esternohioideo</p> <p>Nivel 4 Su límite superior es la línea horizontal del nivel del cricoides; el inferior, la clavícula; el posterior, el borde posterior del MECM; y el anterior, el borde</p>	Se definirá de acuerdo a los reportes de patología en lo que se define que niveles ganglionares según la definición del AJCC se encuentran afectados por metástasis.	Nominal	Nivel ganglionar con metástasis

	lateral del músculo esternohioideo Nivel 5 Su límite anterior es el borde posterior del MECM; su límite posterior, el borde anterior del músculo trapecio; y su límite inferior, la clavícula Nivel 6 Su límite superior es el hueso hioides; el límite inferior, la arteria innominada; los límites laterales, la arteria carótida.			
Histología	Conjunto de características celulares y tisulares que determinan el origen y/o comportamiento biológico de un tumor	Se determinara de acuerdo a lo reportado en el análisis histopatológico del tumor resecado mediante tinción de hematoxilina y eosina	Nominal	Variante histológico
Invasión perineural	Involucro tumoral del nervio o periférico a este	Involucro tumoral del nervio o periférico a este	Dicotómica nominal	Presente / Ausente
Invasión linfovascular	Presencia de embolo tumoral en un espacio definido por endotelio	Presencia de embolo tumoral en un espacio definido por endotelio	Dicotómica nominal	Presente / Ausente
Profundidad tumoral	Extensión del tumor a partir de la superficie epitelial hasta el punto de máxima invasión vertical	Extensión del tumor a partir de la superficie epitelial hasta el punto de máxima invasión vertical	Numeral discreta	Milímetros
Margen quirúrgico	Distancia desde el borde quirúrgico hasta el punto más cercano del tejido con células malignas	Distancia desde el borde quirúrgico hasta el punto más cercano del tejido con células malignas	Numeral discreta	Milímetros
Tabaquismo	Hábito de inhalar humo del tabaco producido por pipa, puro o cigarrillos	Hábito de inhalar humo del tabaco producido por pipa, puro o cigarrillos con un índice tabáquico de 10 cajetillas al año	Dicotómica nominal	Positiva / Negativa
Alcoholismo	Hábito de ingerir bebidas alcohólicas	Hábito de ingerir bebidas alcohólicas llegando a la embriaguez por lo menos 1 vez al mes.	Dicotómica nominal	Positiva / Negativa

## 9. CRITERIOS DE SELECCION

<b>Criterios de Selección</b>	<b>Criterios de Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paciente con diagnóstico de cáncer de lengua</li><li>• Edad entre 18 y 40 años</li><li>• Sometido a tratamiento quirúrgico en el hospital de oncología de Centro Médico Siglo XXI entre los años 2011 y 2015</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Expediente clínico incompleto o extraviado</li><li>• Pacientes sometidos a tratamiento fuera de la unidad y en los cuales no se cuente con la información respecto a los factores histopatológicos referidos</li></ul>

### **Procedimiento**

Se determinará el nombre y número de afiliación de los pacientes con cáncer de lengua menores de 40 años de edad sometidos a tratamiento quirúrgico en el servicio de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Posteriormente se realizará una búsqueda de la información requerida en la hoja de recolección de datos (ver anexo) en el archivo clínico de la unidad. Con dicha información se realizará la comparación con las características clínicas descritas en la literatura para pacientes mayores de 40 años y se obtendrán conclusiones. No se incluirá en el estudio de variables la determinación de prevalencia de infección de Virus del Papiloma Humano ni del Virus de Epstein Barr. Estos dos agentes infecciosos como factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cavidad oral, sin embargo al tratarse de un estudio retrospectivo no contamos con las muestras de tisulares de la mayoría de los pacientes con registros antiguos y por lo tanto no es factible la determinación de forma consistente y homogénea en el universo de estudio.

### **Análisis estadístico**

Se medirá cada variable en frecuencia y porcentaje en relación al universo de estudio. Una vez obtenida estos datos se comparará con las frecuencias de cada variable reportada en la

literatura para la población mayor de 40 años. Se obtendrán conclusiones con base en el análisis de la diferencia entre ambos grupos.

## **10. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato.

Se espera poder beneficiar a la población estudiada obteniendo información relevante para el conocimiento de la patología en nuestro medio y estimule a la generación de más estudios que impacten en una terapeutica más acertada en esta población.

## **11. RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

El desarrollo de la investigación se realizará por el investigador principal y no se requieren recursos financieros u otros particulares. Se ha verificado la factibilidad del estudio siendo adecuada. Como únicos recursos se considera el consumo de material de papelería (hojas para impresión de cédula de recolección de datos, impresión del protocolo y bolígrafos) los cuales serán proporcionados por el investigador principal

## 12. RESULTADOS

Se realizamos la búsqueda de los pacientes candidatas en los censos del servicio de Cabeza y cuello y los registros quirúrgicos de los años comprendidos entre 2011 y 2015. Se encontraron un total de 381 pacientes con diagnóstico de cancer de lengua sometidos a tratamiento quirúrgico. De estos 46 pacientes tenían edad igual o menor de 40 años al momento del diagnóstico. Se excluyeron 8 casos por contar con expediente incompleto o extraviado, quedando un total de 38 pacientes que fueron sometidos a revisión y análisis.

### Datos Generales

Podemos resumir las variables investigadas en la población en la siguiente tabla:

		<b>Intervalo</b>
<b>Edad</b>	35 años	21-40 años
<b>Sexo Femenino</b>	50%	
<b>Alcoholismo Positivo</b>	36%	
<b>Tabaquismo Positivo</b>	16%	
<b>Etapas clínicas tempranas (EC I y EC II)</b>	45%	
<b>Histología Epidermoide</b>	100%	
<b>Invasión Linfocelular y perineural presente</b>	63%	
<b>Profundidad Tumoral Promedio</b>	13mm	3-18mm
<b>Margen Quirúrgico Negativo</b>	92%	1-12mm
<b>Metástasis Ganglionar Positiva</b>	50%	
<b>Recurrencia</b>	55%	
<b>Mortalidad</b>	50%	

## Edad

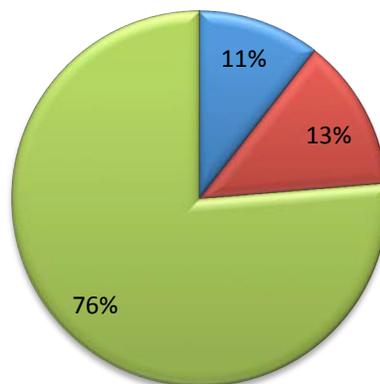
Como ya se comentó, excluyendo a los pacientes que no se pudieron analizar por ausencia del expediente clínico 38 de 373 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tenían edad igual o menor a 40 años de edad, esto significa un 17% de los pacientes.

De los 38 pacientes analizados, 4 se encontraban entre los 20 y los 29 años de edad, 5 entre los 30 y 35 años mientras que 29 se encontraban entre 36 y 40 años de edad.

□

### EDAD

■ 20-29 Años ■ 30-35 Años ■ 36-40 Años



## Sexo

El 50% de los pacientes jóvenes con cáncer de lengua fueron de sexo femenino (19 pacientes) y el 50% restante de sexo masculino.

## Alcoholismo

Catorce pacientes comentaron alcoholismo positivo, esto es 36%, sin embargo es difícil estimar la cantidad de consumo ya que frecuentemente este hábito solo está reportado como “positivo” o “alcoholismo social”. En ninguno de los casos se registró alcoholismo frecuente llegando a la embriaguez al menos 1 vez al mes.



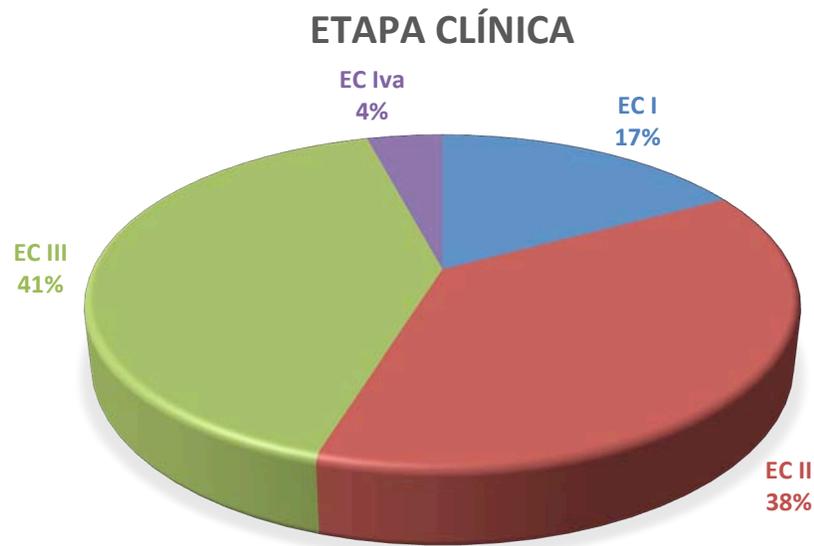
### **Tabaquismo**

Seis pacientes (16%) refirieron hábito tabáquico en forma de cigarrillos, sin embargo en todos los casos la exposición fue menor de 15 años. Dentro de este grupo 33% tenía entre 10 y 15 años de consumo, mientras que el 66% restante el consumo fue menor a 10 años. En ningún caso revisado se documenta la exposición al tabaco mediante otros hábitos como mascado, humo de puro o pipa. El índice tabáquico promedio fue de 2.7 paquetes año.

### **Etapa Clínica**

La distribución de la etapa clínica al diagnóstico se observó de la siguiente forma. Al momento del diagnóstico se encontraban en EC 0 un paciente, en EC I seis pacientes, en EC II doce pacientes, en EC III trece pacientes y en EC IVa seis pacientes, mientras que la estadificación postquirúrgica se distribuyó con un 5 pacientes (13.1%) en EC I, 11 pacientes (28.9%) en EC II,

12 pacientes (42.1%) se encontraban en EC III y 10 pacientes (15.7%) se encontraban en etapa IVa, 6 de ellos por N2 y 2 por T4a y dos por ambos. El cambio en etapa clínica y etapa patológica se debió principalmente a un mayor tamaño tumoral de lo previsto y la presencia de adenopatías clínicamente ocultas. 45,132,168, 160



### **Histología**

En la totalidad de los casos, es decir en los 38 pacientes, se trató de carcinoma epidermoide.

### **Invasión linfovascular y perineural**

Es difícil evaluar la prevalencia de invasión linfovascular y perineural en la población estudiada debido a la heterogeneidad en los reportes de histopatología de las piezas quirúrgicas estudiadas. En 50% de los casos, esto es, 19 pacientes no se hizo mención en el reporte de patología acerca de la invasión perineural ni linfovascular. En los casos restantes en 12 pacientes se reportó positiva tanto la invasión perineural como la linfovascular. Mientras que en 7 casos ambas características fueron negativas. Debido a lo escaso de la información recaba

no fue posible establecer de forma fiable una correlación entre la etapa clínica, la recurrencia, el hábito tabáquico ni el hábito alcohólico con la invasión linfovascular ni perineural.

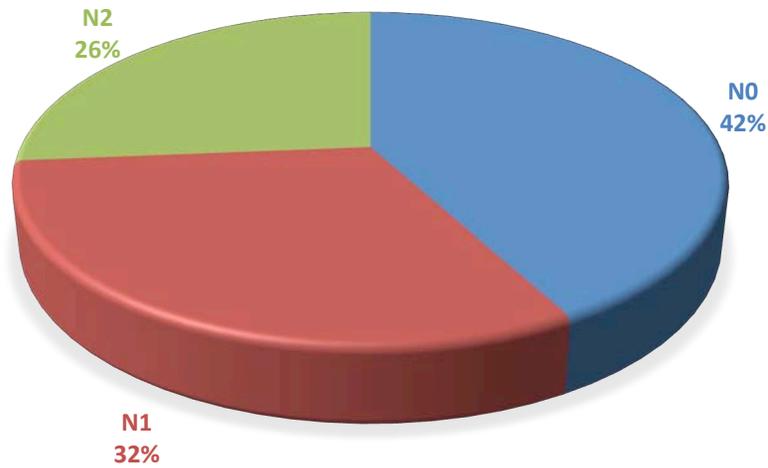
### **Margen Quirúrgico**

En esta categoría los reportes de histopatología resultaron más constantes, sin embargo también se encontraron carencias en la medición del tamaño del margen quirúrgico. Se determinó negatividad del margen en 35 pacientes, mientras que en 3 de ellos el margen fue positivo. De estos 3 pacientes uno presentó persistencia con enfermedad tumoral macroscópica 2 meses después de concluido el tratamiento adyuvante mientras que los 2 restantes presentaron recurrencia. El margen positivo se presentó exclusivamente en los pacientes con EC IVa. Entre los pacientes con margen negativo este fluctuó entre 1mm y 12mm y fue reportado en 29 casos, en los 6 restantes únicamente se comentó "margen negativo" sin especificar el tamaño de este.

### **Metástasis Ganglionar**

Se determinó la presencia de metástasis ganglionar en los 22 pacientes estadificados como etapa clínica III y IVa (57%), ya que no se encontraron pacientes clasificados como T3N0. En 12 pacientes se encontró metástasis en un solo ganglio (N1), de estos se determinó en el reporte de patología el relevo ganglionar afectado en 10 casos, 6 de ellos en nivel I y 4 en nivel II. Como se comentó previamente, de forma inicial 19 pacientes fueron clasificados sin metástasis ganglionar clínica, es decir en etapa clínica II o menor, mientras que posterior a la estadificación quirúrgica 3 pacientes ascendieron de etapa por enfermedad ganglionar oculta, esto es 16% de los casos. El porcentaje de pacientes que se encontraron con enfermedad ganglionar positiva después de la estadificación quirúrgica fue 22 pacientes, esto es 57% de la población estudiada.

## METÁSTASIS GANGLIONAR



<b>N1 : 12</b>	Nivel I	6
	<b>Nivel II</b>	<b>4</b>
	<b>Desconocido</b>	<b>2</b>
<b>N2 : 10</b>	<b>Nivel I</b>	<b>8</b>
	<b>Nivel II</b>	<b>5</b>
	<b>Nivel III</b>	<b>1</b>
<b>N2a : 6</b>		
<b>N2b : 4</b>		

### Periodo libre de enfermedad y recurrencia

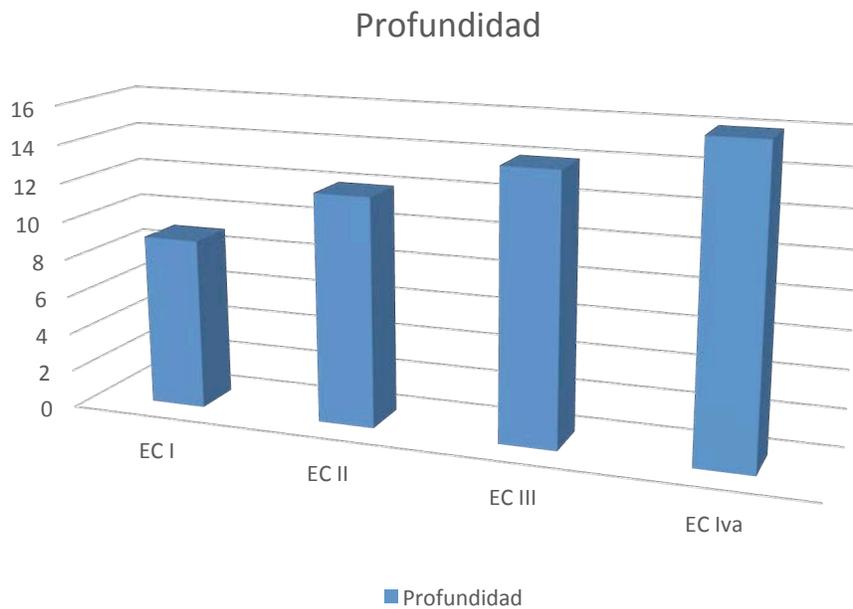
De forma general se presentó recurrencia en 20 pacientes, esto es 55% de los pacientes estudiados, con una distribución por etapa de la siguiente forma: En etapa clínica I recurrió 1 paciente (20%); cabe resaltar en este caso que se trató de un paciente inicialmente estadificado como carcinoma in situ, que probó ser invasivo hasta el estudio histopatológico definitivo y por tal causa se realizó hemiglosectomía derecha sin disección ganglionar. En la etapa clínica II se

presentaron 4 pacientes con recurrencia (33%), en la etapa clínica III 8 pacientes recurrieron (66%) y por último en la etapa clínica IVa recurrieron 7 pacientes (70%), dentro de este grupo se excluyó en el registro de recurrencia un caso con margen positivo que persistió con enfermedad macroscópica 2 meses posteriores al procedimiento quirúrgico.

Respecto al periodo libre de enfermedad se determinó que para el grupo de 20 pacientes que presentó recurrencia, la recurrencia se presentó en un tiempo promedio de 9 meses. En el paciente con recurrencia y etapa clínica I esta se presentó 6 meses concluida la adyuvancia con radioterapia. En los pacientes con etapa clínica II la recurrencia se presentó en promedio de 13 meses, para la etapa clínica III la recurrencia se presentó en un promedio de 9 meses concluido el tratamiento y en etapa clínica IVa la recurrencia se estableció en promedio 6 meses después del tratamiento.

### **Profundidad de invasión**

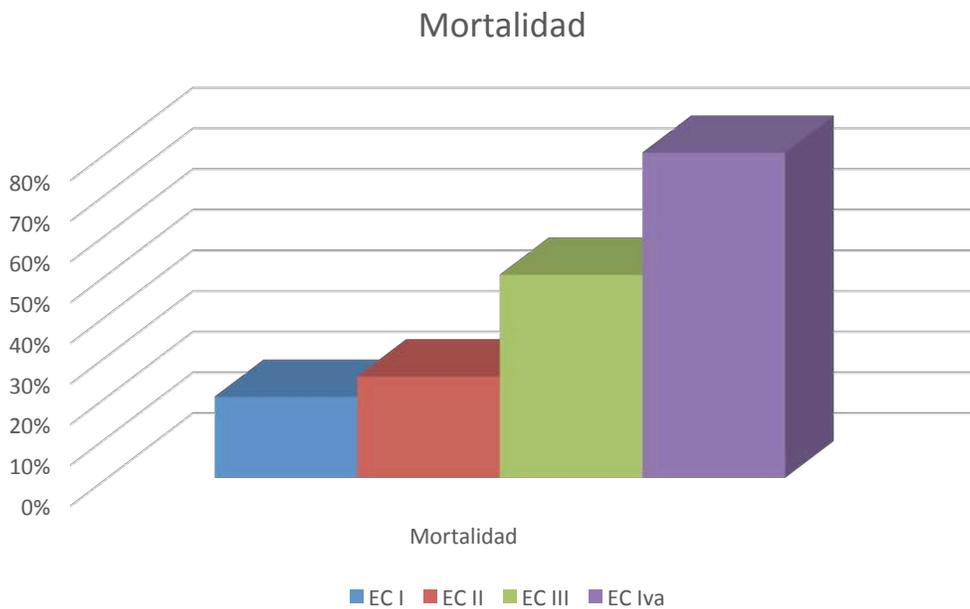
La profundidad de invasión promedio para las diferentes etapas clínicas se distribuyó de la siguiente manera. En EC I la profundidad media fue de 9 mm; llama la atención que en un caso se reportó profundidad de 16mm. Para la EC II se promedió 12mm de profundidad, sin embargo tanto para la EC II, III y IVa se excluyó un caso en cada etapa debido a carencia del dato en el reporte de histopatología, en donde se reportaba únicamente como mayor o menor del 50% del espesor de la pieza. En la EC III encontramos profundidad de invasión promedio de 14mm mientras que en la EC IVa la profundidad promedio fue de 16mm



### Supervivencia

En etapa temprana, es decir pacientes en etapa clínica I y II se registraron 4 decesos. Para la etapa clínica I el paciente que presentó recurrencia representó también la mortalidad, mientras que dentro de los pacientes en etapa clínica II la mortalidad se presentó en 3 casos, esto es 25% de los pacientes. Como se comentó antes en este grupo 4 pacientes recurrieron, de forma que 1 paciente se mantenía con recurrencia pero vivo. En la etapa clínica III se determinó mortalidad de 41%, es decir 5 pacientes fallecidos entre 8 pacientes con recurrencia, con 3 pacientes con enfermedad activa pero vivos, en tanto que los 7 pacientes que recurrieron en etapa clínica IVa concluyeron en la defunción del paciente, aunado al paciente que tuvo persistencia de la enfermedad y que también falleció concluimos una mortalidad del 80% para este subgrupo. Debido a diferencias tangibles en la duración del seguimiento de los pacientes no es factible determinar la supervivencia de forma precisa ya que hay pacientes que se encuentran en el primer año de seguimiento, mientras que otros alcanzan los 5 años.

□



### 13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La literatura por lo general incluye las características clínicas en relación a los pacientes con cáncer de cavidad oral o vías aerodigestivas superiores. Respecto a la histología, como ya se comentó previamente se ha reportado una frecuencia de 95% de carcinoma epidermoide, compatible con lo reportado en esta serie, en la cual el 100% de los casos se debió a esta histología.

La incidencia a nivel mundial de pacientes con cancer de lengua menores de 40 años ha aumentado hasta representar el 7% de la población diagnosticada con esta afección<sup>10,11</sup>. En el estudio realizado los pacientes con edad menor de 40 años representaron 17% de los casos, esto es más del doble a lo reportado en la literatura mundial.

Al analizar la etapa clínica patológica, 45% de nuestra población se encontraba en etapa clínica I o II, mientras que para pacientes jóvenes la bibliografía consultada nos indica que en estas etapas se suele encontrar alrededor del 64% de la población menor de 40 años<sup>18</sup>, lo cual nos

indica que en nuestro hospital el diagnóstico en pacientes jóvenes se realiza en etapas más avanzadas.

Respecto a la etiología en nuestro estudio encontramos una frecuencia relativamente baja para los dos principales factores de riesgo, esto es tabaquismo y alcoholismo. El índice tabáquico promedio registrado es menor de 10 cajetillas/año, dentro de la categoría de bajo riesgo para el desarrollo de neoplasias<sup>13</sup>. En la población general con diagnóstico de cáncer orofaríngeo de acuerdo a los reporte consultados se observa una alta incidencia de tabaquismo, superior en el caso del sexo masculino al 90%<sup>19</sup> mientras que estudios que han registrado de forma específica la incidencia de tabaquismo en pacientes menores de 40 años reportan alrededor de 70% de pacientes con dicho hábito<sup>18</sup>. Nuevamente encontramos diferencias respecto a lo analizado en nuestros datos ya que registramos únicamente 16% de pacientes con el hábito tabaquico. Una situación diferente encontramos en el apartado del alcoholismo con las fuentes bibliograficas refiriendo frecuencia de alcoholismo en pacientes menores de 40 años entre 20 y 40%<sup>18</sup> mientras que en nuestra serie se reporta 36% de frecuencia de alcoholismo.

La afección ganglionar al diagnóstico reportada en la literatura es de 35%, lo cual contrasta con nuestra población, la cual al momento del diagnóstico reportaba una incidencia de metástasis ganglionar de 50%. También llama la atención que se reporta en la población general hasta un 50% de enfermedad ganglionar oculta, sin embargo en este estudio únicamente se identificaron 3 pacientes inicialmente diagnosticados como N0 y que posterior al tratamiento quirúrgico demostraron tener afección ganglionar metastásica.

En el apartado de la recurrencia, en la literatura se reporta en promedio 30% de recurrencia posterior a tratamiento quirurgico, en el caso de nuestra población se registró recurrencia de 20%, 33%, 66% y 70% para las etapas clínicas I, II, III y IVa respectivamente.

En cuanto a la supervivencia, debido a diferencias en el seguimiento de los pacientes; teniendo variabilidad en seguimiento desde 1 a 5 años, es difícil estimar con precisión la supervivencia a 3 y 5 años en esta población, sin embargo contamos con la mortalidad dentro de cada etapa y

de forma indirecta nos permite hacer comparaciones con la supervivencia reportada en NCCN. Para la etapa clínica I se encontramos mortalidad de 20% mientras que en lo reportado por AJCC la etapa clínica I tiene supervivencia promedio a 5 años de 71%<sup>7</sup>. Para la etapa clínica II, III y IV se reporta supervivencia a 5 años en la literatura de 57.9%, 44.5% y 31.9% respectivamente<sup>7</sup>, mientras el paciente que presentó recurrencia representó también la mortalidad, mientras que la mortalidad observada en nuestra serie es de 25%, 41% y 80% respectivamente. De acuerdo a la supervivencia reportada por AJCC se esperaría una mayor mortalidad para las etapas clínicas II y III, sin embargo reiteramos que es posible que se deba al irregular tiempo de vigilancia al tratarse de una serie retrospectiva.

De lo anteriormente expuesto podemos inferir que existen diferencias en las características clínicas entre la población con cáncer de lengua menor de 40 años del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI y lo reportado en la literatura para la población general. Más aun, podemos observar diferencias inclusive al compararla con la población menor a 40 años de otros países, como es el caso de la proporción duplicada de casos de cáncer en pacientes jóvenes en este hospital respecto a lo reportado en otras series.

Dada la naturaleza de un estudio epidemiológico retrospectivo existen varios factores que son evaluados con imprecisión como la supervivencia e inclusive factores de riesgo como tabaquismo y alcoholismo que pese a formar parte de la historia clínica de ordinario no son registrados con la precisión adecuada para poder determinar de forma confiable tiempo de exposición o cantidad. En este apartado en específico observamos una menor frecuencia de tabaquismo en nuestra población y una frecuencia de alcoholismo similar a lo reportado en la literatura, sin embargo como algunos autores comentan, el tiempo de exposición suele ser inferior a 15 años, poniendo en duda el factor causativo de estos hábitos.

El presente estudio presenta un panorama general de las características clínicas de la población joven, aporta información acerca de la poca factibilidad de realizar un estudio retrospectivo en el cual se documente las diferencias entre en etiología, comportamiento

biológico y pronóstico entre los pacientes jóvenes y los mayores de 40 años, principalmente por dificultades asociadas a pérdida de expedientes clínicos, reportes incompletos de patología y registros inadecuados de antecedentes, tiempo de seguimiento desigual entre pacientes entre otras característica.

Es pues que consideramos pertinente realizar un estudio prospectivo en el cual se realice un registro *ex profeso* de los datos patológicos y clínicos relevantes, así como determinación de infección por virus de papiloma humano en el cual se puedan medir y comparar factores etiológicos, características clínicas y pronóstico en nuestra población con cancer de lengua en pacientes menores y mayores de 40 años.

## 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### TIEMPO A DESARROLLARSE

El estudio se realizará de Junio a Noviembre del 2016 de acuerdo al siguiente cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2016																				2017										
	MES	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE				ENERO					
	SEMANA	1	2	3	4	1	2	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
DISEÑO DEL PROTOCOLO		X	X	X	X	X																									
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR TUTOR						X	X																								
AJUSTE AL PROTOCOLO DE ACUERDO A OPINIÓN DE REVISORES																			X	X	X										
SOMETER EL PROTOCOLO A REVISIÓN POR LOS COMITES DE ETICA E INVESTIGACION HOSPITALARIOS								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X				
AUTORIZACION PARA SU EJECUCION																										X	X				
<b>EJECUCION DEL ESTUDIO</b>																															
SELECCIÓN DE PACIENTES																											X	X			
APLICACIÓN DE HOJA DE RECOLECCION DE DATOS																											X	X			
ANALISIS DE LOS DATOS																												X	X		
ELABORACION DE REPORTE																												X	X	X	

**ANEXO 1****HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

FOLIO		AFILIACION
1. EDAD		
2. ALCOHOLISMO	FRECUENCIA	DURACION DEL ALCOHOLISMO EN AÑOS
3. ETAPA CLINICA AL DIAGNOSTICO		
4. INVASION LINFOVASCULAR		5. INVASION PERINEURAL
6. MARGEN QUIRURGICO		
7. PRESENCIA DE METÁSTASIS GANGLIONAR		8. NIVELE (S) AFECTADOS
9. PROFUNDIDAD DE INVASIÓN TUMORAL		
10. TABAQUISMO	FRECUENCIA	DURACION DEL TABAQUISMO EN AÑOS
11. HISTOLOGIA		
12. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD		13. SUPERVIVENCIA
14. RECURRENCIA		

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallegos-Hernández JF. El cancer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Ciruj* [Internet] 2006 [citado el 27 de mayo del 2016]; v.74:287-293. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2006/cc064m.pdf>
2. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral pathology: clinical, pathologic correlations*. [Internet]. 5ª ed. St Louis MO: Saunders Elsevier; 2008 [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.worldcat.org/title/oral-pathology-clinical-pathologic-correlations/oclc/771939521>
3. Globocan.iarc.fr [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2012; [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors predicting treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet] 2000 [citado el 27 de mayo del 2016]; v.122:44–51. Disponible en <http://oto.sagepub.com/content/122/1/44.short>
5. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* [Internet] 2001 [citado el 27 de mayo del 2016]; v.23:273–9. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.1030/abstract;jsessionid=84B26422F32CB2118C84334EAC438FD3.f01t02>
6. Koch W, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* [Internet] 1999 [citado el 27 de mayo del 2016]; v.109:1544–51. Disponible en
7. [https://www.researchgate.net/publication/227905818\\_Head\\_and\\_Neck\\_Cancer\\_in\\_CNonsmokers\\_A\\_Distinct\\_Clinical\\_and\\_Molecular\\_Entity](https://www.researchgate.net/publication/227905818_Head_and_Neck_Cancer_in_CNonsmokers_A_Distinct_Clinical_and_Molecular_Entity)
8. DeVita TV, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 10ª ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2015
9. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45587>
10. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; v.19:14-19.
11. Myers JN, Elkins T, Roberts D, et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors predicting treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; v.122:44–51
12. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 2001; v.23:273–9
13. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; v.128: 268–274
14. Gupta PC. Mouth cancer in India: a new epidemic? *J Indian Med Assoc* 1999; v.97:370–3.
15. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol* 2011; v.29:1488–94
16. Siegelmann-Danieli N, Hanolin A, Ridge JA, et al. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *J Clin Oncol* 1998; v.16:745–53.
17. Popovtzer AP, Shpitzer T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope* 2004; v.114:915–7
18. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya K. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol*. 2001; v.37:401-418.

19. Blot WJ, McLaughlin JK, Austin DF, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988; v.48:3282-87
20. McGregor GI. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. *Am J Surg.* 1983; v.146:88-92
21. Hyarayama T. An epidemiological study of oral cancer in central and south east asia. *Bull World Health Organ.* 1966 v.34:41-69
22. Epstein JB, Scully C. Neoplastic disease in the head and neck of patients with AIDS. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992 v.21:219-26
23. Liebling T, Rosenman KD, Pastides H, et al. Cancer mortality among workers exposed to formaldehyde. *Am J Ind Med.* 1984; v5:423-8
24. Maestro R, Gasparotto D, Vukosavljevic T, et al. Three discrete regions of deletion at 3p in head and neck cancers. *Cancer Res.* 1993 v53: 5775-9
25. Sorensen DM, Lewark TM, et al. Absence of p53 mutations in squamous carcinomas of the tongue in nonsmoking and nondrinking patients younger than 40 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; v.123: 503-506.
26. Simmons JG. Studies of the Epstein Barr virus receptor found in raji cells. *J Immunol.* 1983; v.130:1303-8
27. Horiuchi K, Mishima K, Ichijima K, et al. Epstein Barr virus in the proliferative diseases of squamous epithelium in the oral cavity. *Oral Surg.* 1995; v.79:57-63
28. Van Heerden WE, van Rensbur EJ. Prevalence of EBV in oral squamous cell carcinomas in young patients. *Anticancer Res.* 1995; v.15: 2335-9.
29. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions and squamous cell carcinoma. 1996; v.81:57-68.
30. Gillson ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papilloma virus and a subset of head and neck cancers. 2000; v. 92:709-20
31. Boyle JO, Strong EW. *Cancer of the head and neck.* New York. 2a Ed. B.C. Decker; 2001.
32. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45587>
33. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=748134>
34. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=390285>
35. Rae.es [Internet]. Madrid: Real academia de la lengua; 2016 [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://dle.rae.es/?id=7OiMmZE>
36. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=46710>
37. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=46410>
38. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=686244>

39. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45873>
40. Tech-archive.net [Internet]. USA: Sci.med; 2016 [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://sci.tech-archive.net/Archive/sci.med.diseases.cancer/2008-11/msg00006.html>
41. Medscape.com. [Internet]. Washington: Medscape; 2016 [citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en [http://www.medscape.com/viewarticle/759617\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/759617_2)
42. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?search=margin>
43. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46710>
44. Sánchez JD. "Profundidad tumoral en el carcinoma epidermoide lingual: Repercusiones diagnósticas." *Rev Esp Cir Oral Max* [Internet] 2007 [citado el 27 de mayo del 2016]; v.29: 33-42.
45. Cancer.gov [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2016 [actualizado 5 abril 2016, citado el 27 de mayo del 2016]. Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45849>
46. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cancer de cabeza y cuello. *Cancerol.* 2007; v.2:9-17
47. Chun-Ta L, Hung-Min W, Ling-Ling H, et al. Higher distant failure in young age tongue patients. *Oral Oncol.* 2006; v.42:718-725
48. Gallegos-Hernández JF. Glosectomía transversa para el tratamiento del cáncer de lengua. *Cir Ciruj* [Internet] 2004 [citado el 25 de octubre del 2016]; v.72:11-13. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2004/cc041c.pdf>
49. Kurokawa, H., Yamashita, Y., Takeda, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head & neck* [internet] 2002 [citado el 25 de octubre 2016], v.24: 731-736. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com.etechniconricty.idm.oclc.org/doi/10.1002/hed.10130/epdf>
50. Kurokawa, H., Zhang, M., Yamashita, Y., et al. . Risk factors for postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *Asian J Oral Max Surg*, 2004, v16: 91-96.