



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LENGUA:
ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO, PERIODO 2004-2015

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

STEPHANIE SÁNCHEZ MEJORADA

TUTOR: Dr. JUAN CARLOS CUAUHTÉMOC HERNÁNDEZ GUERRERO

ASESORES: Dra. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN

Dr. AVISSAI ALCÁNTARA VÁZQUEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2017



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.

AGRADECIMIENTOS

A las personas que me brindaron su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía; para ellos que están hoy conmigo, en mis recuerdos y en mi corazón, les doy las gracias por ser parte de mi vida y de mi formación profesional.

A mi familia por su apoyo constante e incondicional en mi tesis y en mi vida, su amor y su paciencia son mi motor, los amo. A mi madre **Graciela** por ser mi mejor amiga, mi aliada y mi ejemplo; sin su gran apoyo y enseñanzas hubiera sido imposible culminar mi profesión. A mi padre **David** por su ejemplo, confianza, sabiduría, apoyo y cariño. A mis hermanos **David** y **Diego** por ser únicos y fantásticos; gracias por su amistad y complicidad.

A mis primos **Viridiana**, **Fernando** y **Fabian** por ser más, por brindarme años de hermandad, felicidad y amor. A mis padrinos **Silvia** y **José** por su apoyo y cariño incondicional.

A **Edgar** por ser un gran motor que me impulsa a seguir y lograr mis sueños por los dos, porque sus abrazos y su sonrisa siguen en mi mente y en mi corazón.

A **Rodrigo** por ser y estar siempre, por alentarme a ser siempre la mejor y por su amor. A sus padres **Araceli** y **Ervin** por el apoyo y cariño.

A **Nadia** por ser “mi persona”, por su amistad, sus locuras, apoyo y por ser el ejemplo de profesional que quiero ser.

A **Jime**, **Mike**, **Mitch**, **Lilly**, **Eli** y **Fer** por su amistad y cariño en estos años de carrera, sin ellos no hubiera sido igual.

A mi tutor el doctor **Juan Carlos Hernández** por sus observaciones, sugerencias y colaboración. A mi asesora la doctora **María Dolores Jiménez** por brindarme sus conocimientos, asesoría, esfuerzo y dedicación que han sido un ejemplo y motivo de inspiración. Gracias a ustedes y al doctor **Avissai Alcántara** por su paciencia y motivación, sus conocimientos y orientación han sido fundamentales para mi formación y para la elaboración de éste proyecto.

A la **UNAM** y a la **Facultad de Odontología** por darme la oportunidad de poder estudiar la profesión que amo y pertenecer a ésta gran institución.

Al **Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”** y a **Alejandro Keintel Márquez** del Departamento de Patología de ésta institución por ser parte fundamental de ésta investigación.

INDICE GENERAL

PÁGINA

1. Resumen.	1
2. Introducción.	2
3. Antecedentes.	3
3.1 Epidemiología del COCE en México y a nivel mundial.	3
3.2 Carcinoma Oral de Células Escamosas.	5
3.3 Factores de riesgo.	6
3.3.1 Edad.	6
3.3.2 Genética.	6
3.3.3 Tabaquismo.	7
3.3.4 Alcoholismo.	8
3.3.5 Virus de Papiloma Humano.	9
3.3.6 Factores traumáticos e irritantes.	10
3.4 Clasificación y estadificación del COCE.	10
4. Planteamiento del problema.	13
5. Justificación.	14
6. Hipótesis.	14
7. Objetivos.	14
7.1 General.	14
7.2 Específicos.	15
8. Metodología.	15
8.1 Tipo de estudio.	15

8.2 Muestra.	15
8.2.1 Criterios de inclusión.	15
8.2.2 Criterios de exclusión.	15
8.3 Variables del estudio.	15
8.3.1 Variables independientes.	15
8.3.2 Variables dependientes.	15
8.4 Material y métodos.	16
9. Resultados.	20
10. Discusión.	27
11. Conclusiones.	35
12. Referencias.	36

INDICE DE TABLAS	PÁGINA
Tabla 1. Estudios epidemiológicos del COCE en México (1995 y 2014).	4
Tabla 2. Clasificación TNM de Carcinomas de Labio y Cavity Oral.	11
Tabla 3. Estadios del Carcinoma Oral de Células Escamosas.	12
Tabla 4. Base de datos de los casos de COCE en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004-2015.	16
Tabla 5. Edad media de los casos de COCE de acuerdo al grado de diferenciación histológica, sexo y localización en lengua.	20
Tabla 6. Grados de diferenciación histológica de los casos de COCE de acuerdo a los grupos de edad.	21
Tabla 7. Grados de diferenciación histológica de los casos de COCE de acuerdo al sexo.	22
Tabla 8. Grados de diferenciación histológico de los casos de COCE de acuerdo a la localización en lengua.	23
Tabla 9. Localización en lengua de los casos de COCE de acuerdo a los grupos de edad.	24
Tabla 10. Localización en lengua de los casos de COCE de acuerdo al sexo.	24
Tabla 11. Grados de diferenciación histológica de los casos de COCE de acuerdo a la presencia del hábito <i>consumo de alcohol</i> .	25
Tabla 12. Grados de diferenciación histológica de los casos de COCE de acuerdo a la presencia del hábito <i>consumo de tabaco</i> .	26

1. Resumen.

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente en cabeza y cuello. De acuerdo a los estudios realizados en otras partes del mundo, se estima que el COCE se desarrolla preferentemente en la lengua. No obstante, en México no se tienen datos epidemiológicos que nos permitan tener una idea clara del comportamiento de este tipo de lesiones. **OBJETIVO.** Correlacionar el grado de diferenciación histológico con la edad, género, localización de la lesión en lengua y presencia de hábitos como el consumo de alcohol y tabaco en los casos de Carcinoma Oral de Células Escamosas en lengua diagnosticados en el Hospital General de México (HGM), “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004 a 2015. **METODOLOGIA.** Se realizó el análisis retrospectivo de los 90 casos de COCE en lengua del HGM. Los datos obtenidos se analizaron para obtener *chi* cuadrada de Pearson y razón de verosimilitud. **RESULTADOS.** Se presentaron 90 casos con diagnóstico de COCE en lengua, donde prevaleció el tipo histológico moderadamente diferenciado (53.3%). La relación hombre-mujer fue 1:1, con una edad promedio de 58.7 años. El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 60-79 años (45.5%). El cuerpo de la lengua fue el lugar con mayor prevalencia de COCE (93.3%). Solo en el 43.3% de los casos analizados se reportó en la historia clínica, el consumo de alcohol y/o tabaco. De éstos, 20 casos fueron positivos al consumo de alcohol (40% con COCE moderadamente diferenciado) y 19 casos negativos fueron COCE bien diferenciado (42.1%). En el caso del consumo de tabaco, 23 casos fueron positivos con prevalencia de COCE moderadamente diferenciado (39.1%) y 16 casos fueron negativos con prevalencia de COCE bien diferenciado (43.8%). **CONCLUSIONES.** A pesar de que el subtipo histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado, los hombres mostraron una mayor tendencia a presentar el subtipo pobremente diferenciado respecto a las mujeres. Los casos con reporte de consumo de tabaco y alcohol mostraron menor grado de diferenciación histológico (moderadamente diferenciado) de sus lesiones respecto a los que no consumían (bien diferenciado). El 19.5% de los casos de COCE correspondieron a personas menores de 40 años.

2. Introducción.

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) se considera la neoplasia maligna de cabeza y cuello más común. De acuerdo a los reportes epidemiológicos, la lengua es la localización más frecuente del COCE. La mayoría de los estudios revelan que aparece entre la quinta y sexta década de la vida. Los principales factores de riesgo son el tabaquismo y el alcoholismo, aunque en la actualidad se estudia su relación con la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH).

Los reportes epidemiológicos acerca del COCE en México son escasos y se tiene poca información acerca de los factores que favorecen su aparición, así como las características clínicas e histológicas que se presentan con mayor frecuencia en la población mexicana. El Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga" es una entidad del sector salud que concentra a una población importante de pacientes procedentes de diversas zonas de nuestro país, particularmente de escasos recursos económicos.

El analizar la relación de la edad y el género con el grado de diferenciación histológica durante los últimos 10 años en un hospital de concentración, permitirá entender el comportamiento de la enfermedad en un periodo de tiempo inmediato, lo que a su vez puede impactar en la implementación de medidas más efectivas de prevención, así como en una mejor selección de los tratamientos. Evidentemente, el seguimiento de los diagnósticos puede coadyuvar a un pronóstico más favorable con una mejor expectativa de vida de estos pacientes.

3. Antecedentes.

3.1 Epidemiología del Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) en México y a nivel mundial.

Las neoplasias malignas de cabeza y cuello generalmente son carcinomas de células escamosas (30% de los casos).(1) De acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, comienzan en las células epiteliales que revisten las superficies mucosas y húmedas del interior de la cabeza y el cuello, incluyendo las glándulas salivales.(2) El sitio anatómico más frecuente del COCE es la lengua.(3-6) A nivel mundial el 90% del cáncer oral es COCE.(4,7,8) Meza García *et al.*, 2008 (8) reportaron que ocupaba el doceavo lugar entre las neoplasias malignas en el mundo. Sin embargo, Del Corso *et al.*,2016 (7) reportaron que ocupa el octavo sitio. En términos generales se considera que la incidencia de COCE ha incrementado en países desarrollados como Estados Unidos, Japón y Alemania, mientras en países subdesarrollados se ha incrementado la mortalidad.(7,8) Chateurvedi *et al.*,2008 (9) reportaron que el COCE ocupaba el octavo sitio entre las neoplasias malignas en los hombres y el décimo cuarto lugar en las mujeres de Estados Unidos de Norteamérica. Se estima que la supervivencia a 5 años es de 62.2%, sin embargo esto cambia dependiendo del estadio en el que se encuentre el tumor al momento del diagnóstico. Así, en etapas tempranas la sobrevivencia es del 82%, mientras que en etapas avanzadas es del 20%.(7)

Los estudios acerca de la epidemiología del COCE en nuestro país son escasos. En la **Tabla1** se resume lo reportado desde 1995 a la fecha.

Tabla1. Estudios epidemiológicos del COCE en México (1995 y 2014).

AUTOR	TOTAL DE CASOS	SEXO	EDAD (AÑOS)	LOCALIZACIÓN MAS FRECUENTE	GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA	FACTOR DE RIESGO
Ramírez Amador <i>et al.</i> 1995 (10)	161	Hombres 108 (63.5%) Mujeres 62(36.5%)	19-91 Media: 60	Lengua: 161 (100%)*	<ul style="list-style-type: none"> • BD= 84 (52%) • MD= 65 (40%) • PD= 9 (6%) 	NR
Sánchez Maya <i>et al.</i> 1999 (11)	42	Hombres 30 (71%) Mujeres 12 (29%)	27-101 Media: 60.74	Lengua: 18 (42.8%)	<ul style="list-style-type: none"> • BD= 18 (42.8%) • MD= 13(30.9%) • PD= 10 (23.8%) 	NR
Gallegos Hernández <i>et al.</i> 2005 (12)	48	Hombres 22(45.8%) Mujeres 26 (54.2%)	28-83 Media: 57	Lengua: 39 (81.3%)	NR	NR
Meza García <i>et al.</i> 2009 (8)	49	Hombres 33 (67.3%) Mujeres 16 (32.7%)	32-94 Media: 68	Lengua: 15 (30.6%)	<ul style="list-style-type: none"> • BD= 35 (71.4%) • MD= 9(18.4%) • PD= 5(10.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol: 31 (63.3%) • Tabaco: 32 (65.3%) • Alcohol-tabaco: 27 (55.1%) • VPH: 2 (4%)
Gaitán Cepeda <i>et al.</i> 2011 (13)	167	Hombres 75 (44.9%) Mujeres 92(55%)	Media: Hombres= 61 Mujeres= 60	NR	NR	NR
Hernández Guerrero <i>et al.</i> 2013 (14)	531	Hombres 310 (58.4%) Mujeres 221 (41.6%)	16-98 Media: 62.5	Lengua: 237 (44.7%)	<ul style="list-style-type: none"> • BD= 101(19%) • MD= 325(61.2%) • PD= 72(13.6%) 	NR
Salgado Ramírez <i>et al.</i> 2014 (15)	20	Hombres 11 (55%) Mujeres 9 (45%)	37-77 Media: 61-68	Lengua: 9 (45%)	<ul style="list-style-type: none"> • BD= 6 (30%) • MD= 9(45%) • PD= 1 (5%) 	NR

BD= Bien diferenciado.

MD= moderadamente diferenciado.

PD= Pobrementemente diferenciado

NR= No Reportado.

* Solo se estudió el COCE en lengua.

3.2 Carcinoma Oral de Células Escamosas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un carcinoma es una neoplasia epitelial invasiva con diferentes grados de diferenciación histológica.(16) En el carcinoma se presentan cambios que sobrepasan la capa basal del tejido epitelial e involucran el tejido conectivo.(17) La OMS define al COCE como “*Neoplasia epitelial invasiva con varios grados de diferenciación escamosa y fácil propensión a la metástasis hacia ganglios linfáticos*”.(18)

El COCE comienza generalmente como una lesión premaligna que puede ser roja (eritroplasia), blanca (leucoplasia) o mixta (leucoeritroplasia), con más de dos semanas de evolución. Comúnmente presenta crecimiento endofítico, es una úlcera profunda con forma irregular y bordes evertidos. También se presenta como lesión exofítica, elevada, de base amplia y superficie nodular. Los casos muy avanzados se presentan como úlceras con áreas de necrosis y se extienden a estructuras circundantes como piel, músculo y hueso.(16-18)

Las manifestaciones clínicas suelen variar dependiendo de la zona anatómica afectada. En las primeras etapas es asintomático y conforme avanza el crecimiento suele presentarse ardor o dolor. Otros síntomas en etapas avanzadas son otalgia, trismus, parestesia, hemorragia, disminución de la movilidad lingual, movilidad dental, halitosis, disfonía y disfagia. El drenaje linfático de la cavidad oral se da hacia los ganglios linfáticos yugulo-digástricos, submandibulares y submentonianos.(16-18) El COCE generalmente se acompaña de linfadenopatía cervical y, la infiltración a ganglios linfáticos ocurre en el 30% al 50% de los casos. Aunque la localización más frecuente es la lengua, también puede desarrollarse en labios, piso de boca, paladar duro, paladar blando, mucosa yugal, encía y cresta alveolar.(10,16-18) El COCE en lengua es muy doloroso y se presenta como una tumoración

roja, ulcerada e indurada, nodular, infiltrante, que provoca reducción en la movilidad lingual. En la base de la lengua se presenta como úlcera dolorosa, indurada y de crecimiento rápido e infiltrativo.(8,16,17) Entre el 50% al 70% de los COCE de lengua se presentan en bordes laterales medios y posteriores. Los que ocurren en la base de la lengua pueden comprometer su movilidad.(10,16)

3.3 Factores de riesgo.

3.3.1 Edad.

Del Corso *et al.*, mencionan que la edad es un componente capaz de influir en los procesos bioquímicos y biofísicos en la transformación celular y en la reducción de la capacidad del sistema inmune para contrarrestar los crecimientos neoplásicos.(7)El COCE suele presentarse en personas entre 50 y 60 años.(17) Sin embargo, Bonder *et al.*, reportaron casos de COCE en personas menores de 20 años, presentándose con mayor frecuencia en lengua y piso de boca.(19) Diversos autores han reportado rangos de edad que oscilan entre los 20 a 84 años.(10,15,19-21)

3.3.2 Genética.

La carcinogénesis es el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en el ADN, donde están implicados los oncogenes que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los proto-oncogenes son secuencias génicas que codifican a las proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. Si se presenta alguna alteración en ellos por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico se conoce como oncogén.(22)

De acuerdo a lo publicado en el mundo, el género masculino es más propenso a padecer COCE en una relación 3:1, aunque varía de acuerdo a la región geográfica.(17) El factor heredo-familiar aumenta aproximadamente 3.65 veces el riesgo a padecer cualquier tipo de cáncer oral, entre ellos el COCE.(8) Algunas mutaciones genéticas asociadas al COCE se han encontrado en los cromosomas 3, 9, 11, 13 y 17. Los oncogenes más asociados al COCE son *EGFR*, *c-myc*, *ciclina D1* y *ciclina A*.(23) Los genes supresores de tumores asociados son *p53*, *pRb*, *p16*, *p21*, *p27* y *p34*.(22,23)

Algunos de los factores intrínsecos que influyen en la formación de tumores son la poca capacidad de reparar el ADN dañado o poca habilidad para metabolizar carcinógenos.(18) Massano *et al.*, reportan seis variaciones en la fisiología celular que son indicativos de cambios genéticos específicos del cáncer: autosuficiencia de señales de crecimiento, insensibilidad ante las señales inhibitoras de crecimiento, evasión de apoptosis, ilimitado potencial de replicación, habilidad para promover angiogénesis sostenida, invasión de tejidos circundantes y metástasis.(23)

3.3.3 Tabaquismo.

El tabaco está asociado al 75% de los casos de cáncer oral y es junto con el alcohol la causa número uno del COCE.(12) Los pacientes fumadores tienen seis veces más riesgo de desarrollar COCE que un no fumador, y se estima que el 80% de pacientes con COCE han sido fumadores.(18) El porcentaje de aparición de segundos tumores en pacientes que continúan sin fumar después de la curación del primer tumor es de 18%, mientras que en pacientes que no han dejado de fumar, la aparición del segundo tumor se presenta en 30% de los casos.(12,18)

La Organización Mundial de la Salud reporta que el humo de tabaco contiene más de 4000 productos químicos (250 son tóxicos y, más de 50 son carcinogénicos).(24) Entre los carcinógenos más potentes aislados del humo de cigarro están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las nitrosaminas. El 90% de los HAP inhalados son carcinógenos de contacto que se activan metabólicamente formando carcinógenos definitivos. El benzopireno es un HAP que se transforma en un metabolito activo. Este se une a zonas del ADN para formar aductos que al no ser reparados correctamente pueden llevar a la duplicación errónea del ADN, provocando mutaciones.(25) Las nitrosaminas son procarcinógenos presentes en el humo del tabaco y necesitan activación metabólica por medio del sistema p-450 microsomal para convertirse en carcinógenos definitivos. Las principales nitrosaminas presentes en el tabaco son N-nitrosamina, N-nitrososnormicotina y 4(Metilnitrosamina)-1-(3-Piridil)-1-Butanona. Éstas al igual que el benzopireno se convierten en metabolitos productores de aductos en el ADN.(25)

El monóxido de carbono aumenta la metahemoglobina y disminuye la capacidad de regeneración celular. El papel utilizado para la elaboración de tabaco está compuesto de celulosa y disulfito de potasio que también son considerados carcinogénicos.(26) El uso de Betel quid, nuez de Areca, cannabis, entre otros también producen una acción carcinogénica.(16,18,23) La nuez de Areca lo hace principalmente por medio de un alcaloide llamado arecolina, la cual puede inducir arresto celular o muerte celular por apoptosis.(7)

3.3.4 Alcoholismo.

El alcohol es el factor causal de más de 200 enfermedades y trastornos, entre ellos el cáncer.(27) El 50% de los pacientes con COCE son consumidores de alcohol.(17) El consumo constante de alcohol aumenta seis veces el riesgo de presentar COCE.(18) El etanol, el

principal compuesto de las bebidas alcohólicas promueve la carcinogénesis de distintas formas: produce atrofia epitelial y aumenta la permeabilidad de la mucosa al eliminar el contenido lipídico de las membranas celulares, lo cual solubiliza los carcinógenos, favoreciendo su penetración en los tejidos.(28) El primer metabolito del alcohol es el acetaldehído, mismo que puede afectar el ADN al interferir en la síntesis y reparación del mismo.(28) La sinergia alcohol-tabaco eleva 15 veces el riesgo de cáncer oral.(18,29) Chaturvedi *et al.*, reportaron que 75% de los COCE están asociados al consumo de alcohol y tabaco.(9)

3.3.5 Virus del Papiloma Humano.

El Virus del Papiloma Humano (VPH) produce dos proteínas virales, E6 y E7 que se encargan de silenciar genes supresores tumorales, provocando proliferación celular incontrolada y bloqueo de la apoptosis.(18) La proteína E6 actúa sobre p53 provocando el aumento de la proteólisis, mientras que E7 actúa negativamente en la regeneración de la proteína retinoblastoma (pRb), lo que disminuye su acción supresora de tumores.(18,30)

Los subtipos 16, 18, 33 y 35 del VPH están implicados en el inicio de la carcinogénesis.(19) Los subtipos 16 y 18 están directamente relacionados con COCE.(7,16) Se ha reportado que el 15% al 30% de los COCE contienen VPH (80%, VPH16).(23,30) Se estima que 50% de los carcinomas orofaríngeos, base de lengua y tonsilas son VPH+.(8,12)

Los pacientes con COCE VPH+ son 3 a 5 años más jóvenes que los que no lo presentan, y hay menos probabilidad de que presenten un historial de consumo de alcohol o tabaco. La presencia de ADN viral en pacientes con COCE se ha asociado a una disminución

del 60% de muerte, con incremento en la supervivencia de tres años aproximadamente, lo que mejora el pronóstico.(7,12,30)

3.3.6 Factores traumáticos e irritantes.

Aunque no existe una relación directa entre el trauma mecánico y el cáncer oral, se considera que el efecto pro-inflamatorio generado por el daño constante a la mucosa, combinado con un intento por reparar el mismo, así como la exposición a irritantes como el alcohol o tabaco incrementarían el riesgo de desarrollar dicha neoplasia.(31-33) Se ha reportado que la irritación mecánica generada por las prótesis mal ajustadas o mal terminadas, bordes dentales cortantes, pérdida dental, el hábito de morderse constantemente la mucosa yugal, mordeduras por maloclusiones e incluso, la pobre higiene oral (con alteraciones en la microbiota) podrían actuar como cofactores y propiciar zonas de riesgo. Los irritantes físicos y químicos provocan daño al ADN, lo que incrementa el riesgo de displasia celular.(30-35)

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que el trauma crónico de la mucosa está relacionado directamente con el aumento en la incidencia de COCE en lengua. Esto se ha observado en pacientes menores de 40 años, principalmente en mujeres y en pacientes en los que no se existe otro factor etiológico asociado.(32-35) Aunque el trauma crónico de la mucosa no es considerado un carcinógeno, es capaz de promover la displasia y la carcinogénesis, independientemente de la presencia de otros factores.(31-33)

3.4 Clasificación y estadificación del COCE.

El carcinoma se clasifica dependiendo su grado de diferenciación en: 1. bien diferenciado (la atipia celular es mínima y las mitosis son escasas, abundante queratina e,

infiltrado inflamatorio crónico formado por linfocitos y células plasmáticas); 2. moderadamente diferenciado (presenta mayor grado de atipia celular y mitosis y, disminuye la formación de queratina); 3. pobremente diferenciado (presenta gran pleomorfismo celular y nuclear, escasa o nula queratina y, abundante número de mitosis).(17)

La clasificación TNM fue creada por la Union for International Cancer Control (UICC) para estadificar las neoplasias malignas de acuerdo a su extensión anatómica. Esta clasificación ayuda a determinar el tratamiento y el pronóstico adecuado. La categoría (T) evalúa el tumor primario, la categoría (N) evalúa el compromiso de los ganglios linfáticos regionales, y por último la categoría (M) evalúa la presencia de metástasis. En el caso del COCE se utiliza la clasificación TNM de carcinoma de labio y cavidad oral descrito a continuación (**Tabla 2**):

Tabla 2. Clasificación TNM de Carcinomas de Labio y Cavidad Oral(16)

T	<ul style="list-style-type: none"> • T. Tumor primario. • TX. El tumor primario no puede ser evaluado. • T0. No hay evidencia de tumor primario. • Tis. Carcinoma en situ. • T1. Tumor con diámetro máximo menor o igual a 2cm. • T2. Tumor con diámetro mayor a 2cm pero no mayor a 4cm. • T3. Tumor con diámetro mayor a 4cm. • T4a. Labio: tumor que invade a través de hueso cortical, nervio alveolar inferior y baja de la boca o la piel. • T4a. Cavidad bucal: tumor que invade a través de hueso cortical, en el musculo de la lengua, seno maxilar o piel de la cara. • T4b. Labio y cavidad bucal: tumor que invade el espacio masticatorio, las placas pterigoideas o la base del cráneo, o involucra arteria carótida interna.
N	<ul style="list-style-type: none"> • N. Ganglios linfáticos regionales. • NX. Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados • N0. No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales • N1. Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, con diámetro menor o igual a 3cm • N2a. Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral con diámetro mayor a 3cm pero menor o igual a 6cm. • N2b. Metástasis e multiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno con diámetro mayor a 6cm • N2c. Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno con diámetro mayor a 6cm. • N3. Metástasis en un ganglio linfático con diámetro mayor a 6cm.
M	<ul style="list-style-type: none"> • M. Metástasis a distancia. • MX. Metástasis a distancia no puede ser evaluada. • M0. Sin presencia de metástasis a distancia. • M1. Presencia de metástasis a distancia.

De acuerdo a estos criterios, el COCE se puede clasificar en estadios de la siguiente manera (**Tabla 3**):

Tabla 3. Estadios del Carcinoma Oral de Células Escamosas (16)

0	<ul style="list-style-type: none">• Tis / N0 / M0
I	<ul style="list-style-type: none">• T1 / N0 / M0
II	<ul style="list-style-type: none">• T2 / N0 / M0
III	<ul style="list-style-type: none">• T1, T2 / N1 / M0• T3 / N0, N1 / M0
IVA	<ul style="list-style-type: none">• T1, T2, T3 / N2 / M0• T4a / N0, N1, N2 / M0
IVB	<ul style="list-style-type: none">• Cualquier T / N3 / M0• T4b / Cualquier N / M0
IVC	<ul style="list-style-type: none">• Cualquier T / Cualquier N / M1

4. Planteamiento del problema.

A pesar de ser la neoplasia de cabeza y cuello más frecuente, en México son escasos los reportes epidemiológicos de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE). Asimismo, dichos reportes presentan diversas metodologías que dificultan conocer en todos los casos, los factores de riesgo que favorecen su aparición, así como las características clínicas e histopatológicas más frecuentes entre la población mexicana. Durante los últimos años hemos sido testigos del efecto deletéreo que generan hábitos como el tabaquismo y el alcoholismo sobre la salud general, particularmente por el incremento en el consumo de ambos en población cada vez más joven. Se conoce del efecto inductor y promotor del tabaco y el alcohol en la carcinogénesis en faringe y laringe, sin embargo pocos estudios analizan el efecto en la cavidad oral. Aunque se sabe que el sitio de mayor frecuencia del COCE es la lengua, el subtipo histológico que presentan estas lesiones es un dato relevante que debe ser reconocido, toda vez que está directamente relacionado con el pronóstico y expectativa de vida de estos pacientes.

5. Justificación.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es una entidad del sector salud que concentra a una población importante de pacientes procedentes de diversas zonas de nuestro país, particularmente de escasos recursos económicos. La relación del COCE con el consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales de riesgo, la predisposición genética, la edad, el estado inmunológico, así como el grado de diferenciación de las lesiones observadas, son aspectos relevantes que repercuten en el tratamiento y pronóstico. La importancia de conocer los factores de riesgo principalmente asociados al desarrollo del COCE más frecuente (lengua), así como los datos clínicos, anatómicos e histológicos durante los últimos 10 años,

podrán generar una idea clara de la morbilidad y tendencia que presenta esta patología. Lo anterior posibilitará la generación de propuestas que coadyuven en reducir la aparición de nuevos casos.

6. Hipótesis.

La edad, el género, la localización anatómica en lengua y los hábitos de alcohol y tabaco están relacionados con el grado de diferenciación histopatológica en los casos de Carcinoma de Células Escamosas de lengua atendidos en el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo 2004-2015.

7. Objetivos.

7.1 General.

Correlacionar el grado de diferenciación histológica con la edad, género, localización de la lesión en lengua y presencia de hábitos de alcohol y tabaco en los casos de Carcinoma de Células Escamosas en lengua del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004 a 2015.

7.2 Específicos.

- Determinar la prevalencia y severidad del Carcinoma de Células Escamosas en lengua del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004 a 2015.
- Determinar la relación entre el grado de diferenciación histológico y la edad, género, localización de la lesión en lengua y presencia de hábitos de alcohol y tabaco en los casos de Carcinoma de Células Escamosas en lengua del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004 a 2015.

8. Metodología.

8.1 Tipo de estudio.

Estudio retrospectivo de los archivos del Departamento de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” del periodo 2004 al 2015.

8.2 Muestra.

Se revisaron todos los casos de Carcinoma de Células Escamosas en lengua diagnosticados durante el periodo 2004 al 2015.

8.2.1 Criterios de inclusión.

- Todos los casos con diagnóstico histopatológico de COCE localizados en lengua.

8.2.2 Criterios de exclusión.

- Serán excluidos del análisis estadístico aquellos casos de COCE que no indiquen la edad, sexo o localización anatómica de la lesión en lengua.

8.3 Variables del estudio.

8.3.1 Variables independientes. Edad (años), sexo (femenino, masculino), localización de la lesión en lengua (base, cuerpo, borde lateral derecho, borde lateral izquierdo), consumo de alcohol (positivo, negativo) y consumo de tabaco (positivo, negativo).

8.3.2 Variables dependientes. Grado de diferenciación histológica (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado).

8.4 Material y métodos.

Se revisaron los archivos del Departamento de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y se consideraron todos aquellos con diagnóstico de COCE en lengua. Basados en los datos de cada expediente, se registraron los datos de edad, sexo, localización en lengua, grado de diferenciación, consumo de alcohol y consumo de tabaco. Todos los casos fueron clasificados de acuerdo al grupo etáreo correspondiente: <40 (pacientes con edades menores de 40 años), 40-59 (pacientes con edades entre 40 y 59 años), 60-79 (pacientes con edades entre 60 y 79 años) y >80 (pacientes con edades de 80 años en adelante). La localización en lengua consideró: base, cuerpo, borde lateral derecho y borde lateral izquierdo. El grado de diferenciación se clasificó en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. Los datos se registraron en formatos especialmente diseñados para el estudio en el programa Microsoft Excel (**Tabla4**) y se analizaron con el programa SPSS (v.16), *chi* cuadrada de Person y razón de verosimilitud.

TABLA 4. BASE DE DATOS DE LOS CASOS DE COCE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” DURANTE EL PERIODO 2004-2015.

Paciente	Grupo de edad	Sexo	Localización en lengua	Diagnóstico Histopatológico del COCE	Hábitos	
					Alcohol	Tabaco
1	40-59	M	Cuerpo	Poco Diferenciado	+	+
2	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
3	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	-	+
4	60-79	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
5	40-59	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	+	+
6	40-59	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	+
7	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	-
8	40-59	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
9	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
10	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	+	-

11	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
12	40-59	F	Cuerpo	No Reportado	-	-
13	40-59	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
14	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	-
15	<40	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
16	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	-
17	<40	M	Cuerpo	Poco Diferenciado	+	+
18	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	+
19	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
20	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
21	<40	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
22	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	-
23	60-79	F	Cuerpo	Poco Diferenciado	-	-
24	40-59	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	+	+
25	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	+	+
26	>80	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	-
27	40-59	M	Cuerpo	No Reportado	+	+
28	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	+	+
29	<40	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
30	40-59	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	+	+
31	>80	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	+	+
32	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	+
33	40-59	F	Cuerpo	Poco Diferenciado	+	+
34	40-59	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
35	<40	M	Cuerpo	Poco Diferenciado	+	+
36	60-79	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	-	-
37	40-59	M	Cuerpo	Poco Diferenciado	-	+
38	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	+	+
39	<40	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	-	-
40	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
41	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
42	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
43	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
44	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
45	<40	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
46	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR

47	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
48	40-59	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
49	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
50	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
51	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
52	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
53	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
54	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
55	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
56	60-79	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	NR	NR
57	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
58	60-79	F	Borde lateral izquierdo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
59	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
60	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
61	>80	F	Borde lateral derecho	Bien Diferenciado	NR	NR
62	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
63	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
64	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
65	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
66	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
67	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
68	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
69	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
70	<40	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	NR	NR
71	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
72	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
73	60-79	M	Cuerpo	Bien Diferenciado	NR	NR
74	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
75	<40	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
76	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR

77	60-79	F	Borde lateral izquierdo	Bien Diferenciado	NR	NR
78	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
79	40-59	M	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
80	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
81	60-79	F	Cuerpo	Bien Diferenciado	NR	NR
82	60-79	F	Cuerpo	No Reportado	NR	NR
83	60-79	F	Base	No Reportado	NR	NR
84	40-59	F	Borde lateral izquierdo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
85	40-59	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
86	40-59	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
87	60-79	F	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
88	60-79	M	Cuerpo	Moderadamente Diferenciado	NR	NR
89	60-79	F	Borde lateral derecho	Bien Diferenciado	NR	NR
90	60-79	M	Cuerpo	No Reportado	NR	NR

* Se formaron 4 grupos de pacientes de acuerdo a la edad: <40 (pacientes con edades menores de 40 años), 40-59 (pacientes con edades entre 40 y 59 años), 60-79 (pacientes con edades entre 60 y 79 años) y >80 (pacientes con edades de 80 años en adelante).

* NR: No Reportado.

9 Resultados

Durante el período 2004-2015 se presentaron 90 casos con diagnóstico de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) de lengua en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Del total de casos, 17 (18.9%) no tuvieron el diagnóstico del subtipo histológico. El grupo de edad que tuvo mayor prevalencia fue el de 60-79 años, con un total de 41 pacientes (45.5%). El grado de diferenciación histológica más frecuente fue el COCE moderadamente diferenciado con 48 pacientes (53.3%).

La **TABLA 5** muestra la edad media de todos los casos de acuerdo a las variables **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA, SEXO y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA**. La edad promedio general de los 90 casos analizados fue de 58.7 años.

TABLA 5. EDAD MEDIA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO AL GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA, SEXO Y LOCALIZACIÓN EN LENGUA

	Grado de diferenciación histológica				Sexo		Localización en lengua			
	BD	MD	PD	ND	F	M	Base	Cuerpo	BLD	BLI
Promedio de edad	56.26	59.19	49.33	63.59	62.04	55.44	57.94	63	74.5	69.33

BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado; F= Femenino; M= Masculino; BLD= Borde Lateral Derecho; BLI= Borde Lateral Izquierdo.

La **TABLA 6** muestra las variables **GRUPO DE EDAD y GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA** del cual se desprende que en los grupos **<40, 40-59 y 60-79** fue más prevalente el COCE moderadamente diferenciado, mientras en el grupo **>80** prevaleció el

COCE bien diferenciado. La relación **GRUPO DE EDAD** con **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA** es estadísticamente significativo ($\chi^2= 0.051$, RV= 0.050).

TABLA 6. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO A LOS GRUPOS DE EDAD

Edad	Grado de Diferenciación Histológica				Total
	BD	MD	PD	ND	
<40	3 (33.3%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	0 (0%)	9 (100%)
40-59	7 (18.9%)	23 (62.2%)	3 (8.1%)	4 (10.8%)	37(100%)
60-79	7 (17.1%)	20 (48.8)	1 (2.4%)	13 (31.7%)	41 (100%)
>80	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
Total	19 (21.1%)	48 (53.3%)	6 (6.7%)	17 (18.9%)	90 (100%)
$\chi^2= 0.051$					
RV= 0.050					

BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado.

Del total de la muestra, hubo igual número de mujeres y hombres con diagnóstico de COCE en lengua (relación 1:1). La **TABLA 7** muestra las variables **SEXO** y **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA** donde se observa que tanto en las mujeres como en los hombres fue más prevalente el COCE moderadamente diferenciado. Es decir, que de los 90 casos, 48 (53.3%) presentaron COCE moderadamente diferenciado. No se observó diferencia estadísticamente significativa.

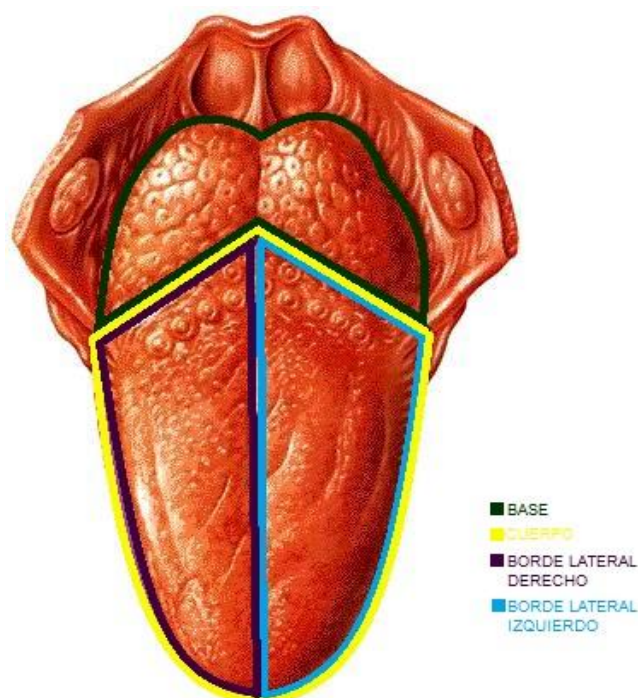
TABLA 7. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO AL SEXO

Sexo	Grado de Diferenciación Histológica				Total
	BD	MD	PD	ND	
Femenino	12 (26.7%)	22 (48.9%)	2 (4.4%)	9 (20.0%)	45 (100%)
Masculino	7 (15.6%)	26 (57.8%)	6 (6.7%)	8 (17.8%)	45 (100%)
Total	19 (21.1%)	48 (53.3%)	6 (6.7%)	17 (18.9%)	90 (100%)
$\chi^2 = 0.498\%$					
RV = 0.493%					

BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado.

Para el análisis de la localización del COCE en lengua se consideró subdividir en cuatro sitios: base, cuerpo, borde lateral derecho y borde lateral izquierdo como se muestra en la siguiente figura.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL COCE EN LENGUA



La **TABLA 8** muestra las variables **LOCALIZACIÓN EN LENGUA** y **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA**. Se observa que el cuerpo de la lengua fue el lugar con mayor prevalencia de COCE (93.3%). En el cuerpo y el borde lateral izquierdo de la lengua tuvo mayor prevalencia el COCE moderadamente diferenciado, mientras que en el borde lateral derecho fue mayor el tipo bien diferenciado. En la base de la lengua solo se presentó un caso con diagnóstico de COCE sin especificar el subtipo histológico. No se observó diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 8. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICO DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN EN LENGUA

Localización en lengua	Grado de Diferenciación Histológica				Total
	BD	MD	PD	ND	
Cuerpo	17 (20.2%)	46 (54.8%)	6 (7.1%)	15 (17.9%)	84 (100%)
Base	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
BLD	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
BLI	0 (0%)	2 (66.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3 (100%)
Total	19 (21.1%)	48 (53.3%)	6 (6.7%)	17 (18.9%)	90 (100%)
$\chi^2=0.155$					
RV= 0.229					

BLD= Borde Lateral Derecho; BLI= Borde Lateral Izquierdo; BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado.

La **TABLA 9** muestra las variables **GRUPO DE EDAD** y **LUGAR ANATÓMICO**. No se observó diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 9. LOCALIZACIÓN EN LENGUA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO A LOS GRUPOS DE EDAD.

Edad	Localización en lengua				Total
	Cuerpo	Base	BLD	BLI	
<40	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (100%)
40-59	36 (97.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.7%)	37(100%)
60-79	37 (90.2%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	2 (4.9%)	41 (100%)
>80	2 (66.7%)	0 (0%)	1 (33.3)	0 (0%)	3 (100%)
Total	84 (93.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	90 (100%)
$x^2= 0.059$					
RV= 0.467					

BLD= Borde Lateral Derecho; BLI= Borde Lateral Izquierdo.

La **TABLA 10** muestra las variables **SEXO** y **LUGAR ANATÓMICO**. De todos los casos, se observó que la mayor prevalencia de COCE en lengua fue en el cuerpo de la misma para ambos sexos. En el sexo masculino, el 100% de los casos correspondieron al cuerpo de la lengua. No se observó diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 10. LOCALIZACIÓN EN LENGUA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO AL SEXO

Sexo	Localización en lengua				Total
	Cuerpo	Base	BLD	BLI	
Femenino	39 (86.7%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)	3 (6.7%)	45 (100%)
Masculino	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (100%)
Total	84 (93.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	90 (100%)
$x^2= 0.093$					
RV= 0.033					

BLD= Borde Lateral Derecho; BLI= Borde Lateral Izquierdo.

La **TABLA 11** muestra las variables **CONSUMO DE ALCOHOL** y **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA**. De los 90 casos analizados, 39 presentaban el dato de alcoholismo positivo (20 casos) o negativo (19 casos). El **GRADO DE DIFERENCIACIÓN**

HISTOLÓGICA que prevaleció entre los consumidores de alcohol fue el COCE moderadamente diferenciado. El porcentaje de casos con COCE bien diferenciado en consumidores de alcohol fue menor (33.3%), comparado con los no consumidores (66.6%). Sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 11. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO A LA PRESENCIA DEL HÁBITO DEL ALCOHOL

Alcoholismo	Grado de Diferenciación Histológica				Total
	BD	MD	PD	ND	
Positivo	4 (20.0%)	8 (40.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	20 (100%)
Negativo	8 (42.1%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	19 (100%)
Total	12 (30.8%)	15 (38.5%)	6 (15.4%)	6 (15.4%)	39 (100%)
$\chi^2 = 0.439$					
RV= 0.430					

BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado.

La **TABLA 12** muestra las variables **CONSUMO DE TABACO** y **GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA**. Un total de 39 casos de los 90 analizados reportaron ser positivos (23 casos) o negativos (16 casos) al consumo de tabaco. Entre los casos con **CONSUMO DE TABACO** positivo prevaleció el COCE moderadamente diferenciado, mientras que entre los casos con consumo negativo prevaleció el COCE bien diferenciado. El porcentaje de casos con COCE poco diferenciado en consumidores de tabaco fue mayor (83.3%), comparado con los no consumidores (16.6%). Sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 12. GRADOS DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS CASOS DE COCE DE ACUERDO A LA PRESENCIA DEL HÁBITO DEL TABACO

Tabaquismo	Grado de Diferenciación Histológica				Total
	BD	MD	PD	ND	
Positivo	5 (21.7%)	9 (39.1%)	5 (21.7%)	4 (17.4%)	23 (100%)
Negativo	7 (43.8%)	6 (37.5%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	16 (100%)
Total	12 (30.8%)	15 (38.5%)	6 (15.4%)	6 (15.4%)	39 (100%)
$\chi^2 = 0.375$					
RV = 0.352					

BD= Bien Diferenciado; MD= Moderadamente Diferenciado; PD= Poco Diferenciado; ND= grado de diferenciación No Diagnosticado.

10 Discusión.

El cáncer oral ocupa el décimo lugar de incidencia a nivel mundial y el tercero en los países en desarrollo.(36) En México, el Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas y el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica han reportado información respecto al COCE.(5,6,10,37) El último reporte se realizó en 2006 y desde entonces no existen datos oficiales actualizados sobre la frecuencia del cáncer bucal en México. De lo anterior se desprende que el estado actual de este problema se desconoce y al no existir información al respecto se ha subestimado el impacto en la salud y en la economía nacional.

El presente estudio fue realizado mediante el análisis de la base de datos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de 2004 al 2015, donde se diagnosticaron un total de 90 casos con COCE localizado en lengua. Se realizó el análisis de los factores edad, sexo, subtipo histológico, localización en la lengua y los hábitos de consumo de alcohol y tabaco.

Hernández-Guerrero *et al.*,(14) menciona que de 2000 a 2008, el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” recibió alrededor de 654,270 pacientes por año; lo que representa más del 0.5% de la población nacional. En el mismo estudio se reportó que de 531 casos de COCE en un periodo entre 1990 y 2008, 237 se localizaron en lengua, es decir, 44.7% del total.(14) Estos datos junto con otros cuatro estudios realizados entre 1995 y 2014 corroboran que la lengua es la localización más frecuente en este tipo de carcinoma oral.(8,11,13,15)

En México únicamente se tiene registro de un estudio de COCE en lengua realizado en el Instituto Nacional de Cancerología por Ramírez Amador *et al.*, en el periodo de 1977 a 1989. Se analizaron 161 casos (108 hombres y 62 mujeres, con una edad media de 60 años), entre los cuales la prevalencia de COCE bien diferenciado fue del 52%.⁽¹⁰⁾

En los estudios realizados en nuestro país se había observado una mayor prevalencia de COCE en el sexo masculino.^(8,10,11) Sin embargo, esta tendencia parece haber cambiado del 2000 a la fecha.^(12,13,15) En el presente estudio obtuvimos una relación 1:1, muy similar a lo reportado por Gallegos Hernández *et al.* 2004, Gaitán Cepeda *et al.* 2011, Hernández Guerrero *et al.* 2013, y Salgado Ramírez *et al.* 2014.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Encontramos que el grupo de edad con mayor prevalencia de COCE en lengua fue el de 60 a 79 años. La edad promedio fue de 58.7 años (55.4 años en el sexo masculino y 62 años en el femenino), similar a lo que ha sido reportado en los últimos 40 años en México.^(8,10-15) Observamos que existe una diferencia de siete años de edad promedio para presentar COCE en lengua entre hombres y mujeres. Es decir, los hombres presentan COCE de lengua a edades más tempranas.

El grado de diferenciación histológico está relacionado con la cantidad y severidad de las alteraciones observadas, como producto del daño genético y epigenético sobre las células. A menor diferenciación, el potencial de agresividad incrementa y el pronóstico es menos favorable. En el presente estudio, el COCE moderadamente diferenciado prevaleció en un 53.3% de los pacientes, que es similar con los datos reportados por Hernández-Guerrero *et al.*, 2013 y Salgado Ramírez *et al.*, 2014.^(14,15) No obstante que son pocos los casos con diagnóstico pobremente diferenciado, observamos que los hombres mostraron una mayor tendencia a presentar este subtipo histológico que las mujeres (13.3% y 4.4%, respectivamente). En los casos con edades mayores a 80 años fue más frecuente el COCE

bien diferenciado. En la distribución de los resultados acerca de la edad y el subtipo histológico, podemos observar que hay una tendencia a presentar el subtipo histológico moderadamente diferenciado o bien diferenciado conforme avanza la edad. También destaca que entre los menores de 40 años, el subtipo histológico pobremente diferenciado es superior al 20% comparado con los grupo de 40 a 59 años y 60 a 79 años, en los que representó el 8% y 2%. Destaca que en el grupo de menores de 40 años, la distribución de los tres subtipos histológicos fue muy uniforme si se compara con la tendencia observada en los otros grupos de edad. Diversos estudios reportan que los pacientes masculinos con COCE, menores de 40 años y con poca o nula exposición al alcohol y tabaco presentan subtipos histológicos más agresivos, con mayor recurrencia y con una disminución en la supervivencia, comparados con los pacientes mayores de 40 años.(30,38,39) Por otra parte, Garavello *et al.*, (38) reporta que los pacientes con COCE menores de 40 años presentan un comportamiento biológico distinto, empezando por una mayor predisposición genética a la carcinogénesis asociada a factores ambientales, reflejada en anormalidades cromosómicas, mayor susceptibilidad al daño cromosómico por mutágenos, y deficiencias en la reparación del ADN. En los últimos años se ha discutido cómo la edad, el consumo de alcohol y tabaco y genética influyen en el grado de diferenciación histológico y directamente en el nivel de agresividad. Particularmente, el papel del género como factor de riesgo está perdiendo relevancia conforme los estudios demuestran que la relación hombre:mujer cada vez más similar (14), tal y como se observó en el presente estudio.

De los estudios reportados previamente en México no se tiene información que relacione el grado de diferenciación histológico con la edad, el sexo y la localización anatómica del COCE. Evidentemente tampoco existe dicha información en lengua. En el presente estudio se

encontró que el cuerpo de la lengua fue la localización de COCE más frecuente (93.3%), prevaleciendo el subtipo histológico moderadamente diferenciado. Se destaca que todos los casos de COCE observados en hombres se desarrollaron en el cuerpo de la lengua. En el caso de las mujeres se presentó también en otras áreas. Ramírez Amador *et al.*, (10) reportaron que el lugar más frecuente de COCE en lengua fue el cuerpo de la misma (87%), mientras que el borde lateral izquierdo y borde lateral derecho representaron el 50% y 42%, respectivamente. Lo anterior es similar a lo obtenido en el presente estudio. Sin embargo, no es posible definir hasta el momento, un factor que favorezca la susceptibilidad de los sitios anatómicos en lengua. Tampoco se tiene información precisa que establezca si las lesiones abarcaron exclusivamente una sola área anatómica de la lengua o, si al momento del diagnóstico solo se consideró el área más afectada, concluyendo que ese era el sitio de inicio de la lesión.

El cáncer tiene una naturaleza multifactorial y compleja, donde el 50% se basa en factores genéticos y 50% en los epigenéticos. En este último caso, la expresión genética se modifica en respuesta a factores ambientales, lo que aumenta o disminuye la metilación del ADN. Esto significa que los factores ambientales pueden afectar la función del ADN, generalmente reprimiendo la transcripción.(40,41) El consumo de tabaco, alcohol, infecciones virales y el envejecimiento se consideran como factores epigenéticos relacionados con el desarrollo de algunas neoplasias, incluido el cáncer oral.(40) En el caso del hábito del tabaco, Seitz *et al.*,(42) reportaron que 20 cigarrillos al día implica 5 veces mayor riesgo relativo para cáncer de esófago. La exposición al tabaco produce aductos y estrés oxidativo a nivel celular, que aunado a la susceptibilidad genética a los carcinógenos, dan como resultado mayor riesgo de cáncer oral. Wiencke *et al.*,(43) mencionan que el aducto PAH-ADN es el principal

marcador para cáncer oral asociado a tabaco. El nivel de aductos en cada paciente depende de la intensidad y frecuencia de la exposición al tabaco o cualquier carcinógeno que se una a ADN, así como de la capacidad para repararlo. Se sabe que la formación de aductos es mayor en menores de 40 años que en personas mayores, a las mismas dosis de carcinógenos.(43)

La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014 Tabaco en México, reporta que del total de alumnos analizados de secundaria y bachillerato a nivel nacional, el 30.4% iniciaron el consumo de tabaco entre los 12 y 14 años de edad. Del total de estudiantes, 34% de los hombres y 26.8% de las mujeres son fumadores. El 7.4% de estos indicaron ser fumadores diarios. En el 2011 se observó una prevalencia de 12.3% en edades entre 12 y 17 años (de 2002 a 2011 aumentó del 9 al 16.4% en hombres y, de 3.7 a 8.1% en las mujeres).(44) De los 90 casos diagnosticados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el periodo 2004-2015, solo se tiene registro del consumo de tabaco y alcohol en 39 casos, es decir en el 43.3% del total. A pesar de que representó menos de la mitad de la muestra total (90 casos), se procedió a analizar el grado de diferenciación histológico con el hábito positivo o negativo de fumar o beber. Se obtuvieron 23 casos que refirieron positivo al consumo de tabaco y en este grupo prevaleció el COCE moderadamente diferenciado en 39% de los casos. Por otro lado, 16 casos refirieron negativo al consumo de tabaco, en los cuales 43.8% prevaleció el COCE bien diferenciado. Se pudo observar que la presencia positiva de tabaquismo coincide con un menor grado de diferenciación histológico.

Respecto al hábito del consumo de alcohol, Seitz *et al.*,(42) reportan que el consumo diario de 100 a 159gr de alcohol aumenta 13.5 veces el riesgo relativo de cáncer oral. La carcinogénesis asociada a alcohol se da por la formación de acetaldehído, el cual interfiere en la síntesis y reparación de ADN a través de la formación de aductos al igual que el tabaco, y

actúa sobre oncogenes y genes supresores de tumores. El acetaldehído también afecta la forma y función de las glándulas salivales, aumenta la viscosidad salival y prolonga el tiempo de contacto de los carcinógenos locales en la mucosa. Asimismo, la higiene inadecuada que frecuentemente acompaña a estos pacientes, puede favorecer el sobre crecimiento de cierto tipo de bacterias, contribuyendo a la alteración del microambiente oral y de la respuesta inmune de las mucosas. Las bacterias grampositivas son capaces de producir acetaldehído.(42)

De acuerdo a la OMS, México ocupa el décimo lugar en el consumo de alcohol. La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014 Alcohol(45), en México hubo aumento general de consumo de alcohol entre aquellos que consumieron alcohol alguna vez (de 64.9% a 71.3%). Al comparar los resultados con la Encuesta Nacional anterior, el número de individuos que reportaron haber consumido alcohol en el último año, incrementó de 46.3% a 51.4%, mientras que los que consumieron alcohol en el último mes aumentó de 19.2% a 31.6%. El inicio en el consumo en menores de 17 años pasó de 49.1% en 2008 a 55.2% en 2011. En adolescentes también se observó un aumento en los casos que consumieron alcohol alguna vez (de 35.6% a 42.9%). Los que consumieron alcohol en el último año aumentaron de 25.7% a 30% y, los que consumieron alcohol en el último mes incrementaron de 7.1% a 14.5%. Los estudiantes de secundaria y bachillerato que consumían alcohol fue del 54% en hombres y 52.5% en mujeres. Se reportó que 15 de cada 100 sujetos analizados tenían problemas con el consumo de alcohol.(45)

Cuando analizamos el grado de diferenciación histológica con el hábito de consumir alcohol, 20 casos fueron positivos al consumo, de los cuales el COCE moderadamente diferenciado fue el más frecuente (40%). Entre los 19 casos que negaron consumir alcohol, el

42.1% presentó COCE bien diferenciado. Con los resultados obtenidos se puede observar que la tendencia a un subtipo histológico bien diferenciado es mayor entre las personas que no beben alcohol. Aunque no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, sí resalta la importancia del alcohol como un factor que no solo podría promover el desarrollo de cáncer oral, sino la capacidad de generar alteraciones celulares más severas. El consumo de alcohol y tabaco aumentan 44 veces el riesgo a cáncer oral.(42) El incremento en el consumo de alcohol y tabaco en población cada vez más joven, sin distinción de sexo, coloca a estas personas en una situación de vulnerabilidad para el desarrollo de patologías relacionadas a su consumo.(44,45)

Imagawa *et al.*, (46) mencionan que los desequilibrios hormonales y en los factores de crecimiento pueden actuar sinérgicamente para facilitar la transformación en el epitelio y estroma de la glándula mamaria, generando una interrupción del control normal de la proliferación y morfogénesis celular, y puede conducir a la heterogeneidad fenotípica y genotípica en lesiones neoplásicas. Por otro lado, Sardi (47) menciona que el retraso en la menarca, la menopausia tardía, la nuliparidad y el consumo de estrógeno como terapia hormonal están relacionados a mayor riesgo de cáncer epitelial ovárico. Mientras que la menopausia anticipada, la menopausia quirúrgica, el número de embarazos a término y el consumo de anticonceptivos a base de progesterona implican una reducción considerable en el riesgo de cáncer de ovario.(47) Lo anterior lleva a preguntarnos cómo podría influir también el desequilibrio hormonal en el epitelio oral dependiendo del género.

De acuerdo a la revisión del tema y a los resultados obtenidos del presente estudio, sería importante enfatizar en los centros de salud y a todos los niveles, sobre el impacto de realizar historias clínicas completas y detalladas, con el fin de abundar sobre los factores de riesgo

que prevalecen en nuestra población y generar así planes de prevención y diagnóstico temprano del cáncer oral. Además de enfatizar en la enseñanza de la autoexploración de la zona buco-maxilar y, promover una modificación en los hábitos dietéticos que coadyuven a proteger del efecto de los radicales libres y modulen la respuesta inflamatoria, ambos procesos relacionados con la promoción y progresión del cáncer oral.(40,41,48,49)

11. Conclusiones.

- El 51% de los casos de COCE en lengua se observaron en pacientes menores de 59 años de edad. De estos, el 19.5% correspondieron a personas menores de 40 años.
- Se observaron igual número de casos de COCE en lengua entre hombres y mujeres (relación 1:1).
- Las mujeres tuvieron un diagnóstico de COCE en un promedio de siete años después que los hombres (62 y 55 años, respectivamente).
- El cuerpo de la lengua fue la zona anatómica con mayor frecuencia de COCE. Todos los casos en hombres se localizaron en dicho sitio.
- A pesar de que el subtipo histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado, los hombres mostraron una mayor tendencia a presentar el subtipo histológico pobremente diferenciado respecto a las mujeres.
- Solo el 44% de los casos diagnosticados tuvieron registro del consumo de alcohol o tabaco, a pesar de ser los principales factores de riesgo considerados para el desarrollo de COCE.
- Los casos con reporte de consumo de tabaco y alcohol mostraron menor grado de diferenciación histológico (moderadamente diferenciado) de sus lesiones respecto a los que no consumían (bien diferenciado). A pesar de que el alcohol y el tabaco son los únicos factores de riesgo conocidos en los casos analizados, es claro que la presencia del factor alcohol y/o tabaco favoreció el desarrollo de un subtipo histológico de COCE más agresivo.

12. Referencias.

1. AS Rodríguez. Tumores de cabeza y cuello. 2ª edición. México: El Manual Moderno; 2003
2. NCI National Cancer Institute [sede web]. Estados Unidos: Nacional Cancer Institute; 2013 [acceso 23 de mayo de 2016]. Cánceres de cabeza y cuello. Disponible en: (<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>).
Revisado: 22 de marzo de 2017.
3. T Sasaki, DR Moles, Y Ima, PM Speight. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of years of age. J. Oral Pathol. Med. 2005; 34: 129-33.
4. BS Siriwardena, A Tilakaratne, EA Amaratunga, WM Tilakaratne. Demographic, a etiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the Young and the old in SriLanka. Oral Oncol. 2006; 42: 831-6.
5. A Girod, V Mosseri, T Jouffroy, D Point, J Rodriguez. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: is there something new? Oral Maxillofac. Surg. 2009; 67: 1914-20.
6. R Poveda, JV Bagán, Y Jiménez, M Margaix, G Sarrión. Changes in smoking habit among patients with a history of oral squamous cell carcinoma (OSCC). Med. Oral Patol. Cir. Bucal. 2010; 15: e721-6.
7. G Del Corso, A Villa, A Tarsitano, A Gohel. Current trends in oral cáncer: a review. CancerCell&Microenvironment. 2016; 3: e1332 1-1.

8. G Meza, JJ Muñoz, C Paéz, B Cruz, B. Aldape. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años. *AvOdontoestomatol* 2009; 25: 19-28.
9. AK Chaturvedi, EA Engels, WF Anderson, ML Gillison. Incidence Trends for Human Papillomavirus-Related and-Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States. *J ClinOncol* 2008; 26: 612-619.
10. V Ramírez, L Esquivel, FJ Ochoa, A Cuapio, M Frias, A Meneses, G Sánchez. Cancer of the Mobile Tongue in Mexico. A Retrospective Study of 170 Patients. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B:37-40.
11. MP Sánchez, D Díaz, GG Aparicio. Frecuencia del carcinoma epidermoide en cavidad bucal en el Hospital Central Militar de 1987 a 1997. *Med Oral* 1999; 1:20-22.
12. JF Gallegos, DM Hernández, R Flores, I Sierra, P Pichardo, H Arias, G Minauro, I Alvarado. The number of sentinel nodes identified as prognostic factor in oral epidermoid cáncer. *J Oral Oncology* 2005; 41:947-952.
13. LA Gaitán, AG Peniche, D Quezada. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16: e1-5.
14. JC Hernández, LF Jacinto, MD Jiménez, A Macario, F Hernández, A Alcántara. Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2013; 18:e306-11.
15. B Salgado, CG Rivera, I Altamirano. Frecuencia de carcinoma de cavidad oral en un Hospital de tercer nivel. *RevSanidMilitMex*. 2014; 68: 172-176.

16. PJ Slootweg, JW Everson. Tumours of the oral cavity and oropharynx: Introduction. En: L Barnes, JW Everson, P Reichart, D Sidransky. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Francia: IARC Press; 2005; 163-208.
17. M García. Estudio clínico del carcinoma oral de células escamosas y su relación con la expresión de linfocitos T reguladores infiltrantes en el tejido tumoral [Tesis doctoral]. Valencia; 2010.
18. AK Markopoulos. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. The Open Dentistry Journal. 2012; 6: 126-136.
19. L Bonder, E Manor, MD Friger, I Van der Waal. Oral squamous cell carcinoma in patients twenty years of age or younger- Review and analysis of 186 reported cases. Oral Oncology. 2014; 50: 84-89.
20. J Adrien, C Bertolus, L Gambotti, A Mallet, B Baujat. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. Oral Oncology. 2014; 50: 90-97.
21. C Ortholan, A Lusinchi, A Italiano, RJ Bensadoun, A Auperin, G Poissonnet, A Bozec, R Arriagada, S Temam, K Benezery, J Thariat, Y Tao, F Janot, G Mamelle, Vallicioni, P Follana, F Peyrade A Sudaka, J Bourhis, O Dassonville. Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80 years or more. Radiotherapy and Oncology. 2009; 93: 516-523.
22. V García, MA González, A Bascones. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. Av. Odontoestomatol. 2005; 21: 287-295.

23. J Massano, FS Regateiro, G Januário, A Ferreira. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 67-76.
24. OMS Organización Mundial de la Salud [sede web]. Estados Unidos: OMS; 2015 [acceso 23 de mayo de 2016]. Tabaco. Nota descriptiva n° 339. Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>). Revisado: 22 de marzo de 2017.
25. A Martín, I Rodríguez, C Rubio, C Revert, A Hardisson. Efectos tóxicos del tabaco. *Rev. Toxicol.* 2004; 21: 64-71.
26. MG Nachón, ME García, FJ Nachón, TG Hernández, G Hernández. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. *RevMed UV* 2010; 1:30-37.
27. OMS Organización Mundial de la Salud [sede web]. Estados Unidos: OMS; 2015 [acceso 23 de mayo de 2016]. Alcohol. Nota descriptiva n° 349. Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es/>). Revisado: 22 de marzo de 2017.
28. E Figuero, MA Carretero, R Cerero, G Esparza, LA Moreno. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral* 2004; 9: 14-23.
29. M Medina, M Carmona, P Álvarez, A Díaz. Leucoplasia asociada al hábito de fumar invertido. Presentación de un caso clínico. *Av. en odontoestomatol.* 2015; 31: 261-266.
30. HS vanMonsjou, VB Wreesmann, MWM van den Brekel, AJM Balm. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncology* 2013; 49: 1097-1102.
31. M Howard. El trauma: ¿Un factor de riesgo del cáncer bucal? Revisión bibliográfica. *Rev CIENT ODONTOL* 2015; 11: 38-45.
32. BJ Perry, AP Zammit, AW Levandowski, JJ Bashford, AS Dragovic, EJ Perry, R Hayatbakhsh, CFL Perry. Sites of Origin of Oral Cavity Cancer in Nonsmokers vs

- Smokers, Possible Evidence of Dental Trauma Carcinogenesis and Its Importance Compared With Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 141: 5-11.
33. F Behnoud, S Torabian, M Zargaran. Relationship between Oral Poor Hygiene and Broken Teeth with Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Acta Medica Iranica.* 2011; 49: 159-162.
34. R Albuquerque, J López, A Marí, E Jané, X Roselló, JR Santos. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma (OTSCC): Alcohol and Tobacco Consumption *versus* Non-Consumption. A Study in a Portuguese Population. *BrazDent J.* 2011; 22: 517-521.
35. K Bektas, G Karagoz, MC Kesimli, AN Karadeniz, R Meral, M Altun, M Unur. Carcinoma of the Tongue: A Case-control Study on Etiologic Factors and Dental Trauma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014; 15: 2225-2229.
36. N Johnson. Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. *Journal of Dental Education.* 2001; 65: 328-339.
37. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Registro histopatológico de las Neoplasias Malignas. 2012.
38. W Garavello, R Spreafico, RM Gaini. Oral tongue cancer in Young patients: A matched analysis. *Oral Oncology.* 2007; 43: 894-897.
39. E Kaminagakura, LL Villa, MA Andreoli, JS Sobrinho, JG Vartanian, FA Soares, IN Nishimoto, R Rocha, LP Kowalski. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012; 130: 1726-1732.

40. J Mataix, JJ Caforio. Capítulo 63 Cáncer. En: J Mataix. Tratado de nutrición y alimentación. Tomo 2: Situaciones fisiológicas y patológicas. Nueva Edición Ampliada. Barcelona España: Editorial Oceano/Ergon; 2013. 1765-1790.
41. A Llombart. Bases Estructurales de las neoplasias: fundamentos morfológicos de la transformación maligna. Monografía VIII. Proliferación celular y cáncer 2000. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid España. 2001. 299-332.
42. HK Seitz, F Stickel, N Homann. Pathogenetic mechanisms of upper aerodigestive tract cancer in alcoholics. *Int j Cancer*. 2004;108:483-487.
43. JK Wiencke. DNA adduct burden and tobacco carcinogenesis. *Oncogene*. 2002; 21:7376-7391.
44. JA Villatoro, M Bustos, N Oliva, D Fregoso, A Mujica, R Martín del Campo, R Nanni, ME Medina. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014: Reporte de Tabaco. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. México DF, México: INPRFM; 2015.
45. JA Villatoro, M Bustos, N Oliva, D Fregoso, A Mujica, R Martín del Campo, R Nanni, ME Medina. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas en Estudiantes 2014: Reporte de Alcohol. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. México DF, México: INPRFM; 2015.
46. W Imagawa, VK Pedchenko, J Helber, H Zhang. Hormone/growth factor interactions mediating epithelial/stromal communication in mammary gland development and carcinogenesis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2002; 80: 213-230.

- 47.J Sardi. Carcinogénesis de ovario, antecedentes endócrinos y reproductivos. Rev SAEGRE 2009; 16: 31-39.
- 48.P Baca, P Junco, A Rodríguez. Practica 10 Autoexamen para la detección de las lesiones orales sospechosas y prevención del cáncer bucal. [acceso 21 de marzo de 2017]Dispinible en:
(<http://www.ugr.es/~pbaca/p10cancerbucal/02e6009a081211405/prac10.pdf>).
- Revisado: 22 de marzo de 2017.
49. Consejo Dentistas. Organización Colegial de Dentistas de España [sede web]. España; 2017 [acceso 21 de marzo de 2017]. Campaña de Diagnóstico precoz del Cáncer Oral. Autoexploración como ayuda al diagnóstico precoz del cáncer oral. Disponible en:
(<http://www.canceroral.es/A08.asp>). Revisado: 22 de marzo de 2017.