



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES
CON CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y BUCOFARINGEA
RELACIONADOS CON VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

JESÚS NEFTALI JUÁREZ VELÁZQUEZ

TUTORA: Dra. BLANCA ROSA IBIETA ZARCO

MÉXICO, D.F.

2015



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.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	6
II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE CÁNCER	8
III. CONCEPTO DE CÁNCER	16
IV. CÁNCER ORAL	17
4.1 Características histológicas	17
4.2 Carcinogénesis oral	18
V. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	19
5.1 Etiología	20
5.2 Características histológicas	20
5.3 Rasgos histoquímicos e inmunohistoquímicos	21
5.4 Características clínicas	22
5.5 Clasificación	23
5.6 Clasificación TNM	24
5.7 Sistema de clasificación de Broders	26
VI. PANORAMA DEL CÁNCER ORAL EN EL MUNDO	27
6.1 Variaciones Geográficas	28
VII. EL CÁNCER ORAL Y BUCOFARÍNGEO EN LA POBLACIÓN MEXICANA	29
7.1 Sitios anatómicos de mayor incidencia para el cáncer de cabeza y cuello	32

7.2 Relación de edad y género	34
VIII. FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER ORAL	35
8.1 Factores no modificables	35
a) Edad y sexo	35
b) Factores hereditarios	36
c) Sistema inmunológico	36
8.2 Factores modificables	37
a) Tabaquismo	37
b) Alcoholismo	39
c) Radiación solar	40
d) Estado nutricional	41
e) Irritación crónica	41
f) Sepsis oral	41
g) Infecciones por microorganismos	42
IX. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	43
9.1 Antecedentes históricos del VPH	43
9.2 Concepto de VPH	44
9.3 Estructura genética del VPH	44
9.4 Ciclo vital del virus del papiloma humano	45
9.5 Clasificación de los tipos de VPH	46
9.6 Vías de transmisión del virus del papiloma humano	47
9.7 El VPH y su relación con el cáncer oral	48
9.8 Prevalencia del VPH en cáncer de cavidad oral y bucofaringeo	50

9.9 El VPH como factor de riesgo asociado a cáncer oral y bucofaríngeo _____	53
X. RECOMENDACIONES PARA PREVENCIÓN _____	54
XI. CONCLUSIONES _____	55
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	56

I. INTRODUCCION

El cáncer es un padecimiento multifactorial, provocado por la combinación de múltiples efectos genéticos y ambientales, se caracteriza por el aumento descontrolado de la proliferación de un grupo de células con capacidad invasiva, que presenta una falla en la reparación genética dañando tejidos y órganos, provocando la muerte del individuo. La variación de su frecuencia depende de varios aspectos entre los principales se encuentra la localización anatómica, la región geográfica y los factores de riesgo asociados a los que se encuentre expuesto.

A nivel mundial el mayor número de defunciones e incidencias corresponden a los países en vías de desarrollo según la Agencia internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (GLOBOCAN).

Los carcinomas de cabeza y cuello son la sexta causa de cáncer a nivel mundial, con más de 600,000 mil casos reportados anualmente. En México representaron el 17.6% de la totalidad (108,064) de casos de cáncer reportados en el registro histopatológico de neoplasias (RHNM) en el año 2003. De este conjunto de carcinomas de cabeza y cuello, las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores representan el segundo grupo más frecuente (12%) de las lesiones malignas, con 2269 casos. La distribución por frecuencia de aparición en las distintas región anatómicas que constituyen las vías aerodigestivas superiores, se distribuyen de la siguiente forma: cáncer laríngeo 42%, cáncer oral 37%, cáncer de fosas nasales y senos paranasales 9%, cáncer de orofarínge 6%, cáncer de nasofaringe 3% y cáncer de hipofaringe 3%.

La principal causa de cáncer de las vías aerodigestivas superiores es el tabaquismo. Se estima que el 80-90% de los casos con cáncer de vías

aerodigestivas superiores son explicados por la exposición al tabaco y que el riesgo es proporcional a la exposición. El alcohol es otra de las principales causas de cáncer oral y se piensa que mantiene un efecto sinérgico con el tabaquismo en la carcinogénesis de estas regiones. Sin embargo una pequeña proporción 15-20% de cáncer de células escamosas de vías aerodigestivas superiores, se produce en pacientes sin antecedentes de alcoholismo y tabaquismo, lo que sugiere la presencia de otros factores de riesgo, cómo el virus de papiloma humano, que ha sido identificado en este tipo de pacientes. Los virus de papiloma humano son parte de la familia papilomaviridae, son virus que colonizan y afectan los epitelios (epiteliotropicos) que alteran el ciclo celular normal produciendo cambios en la célula irreversibles que la llevará a la transformación maligna.

II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE CÁNCER

Primeras Civilizaciones

En la antigua Sumeria y Egipto se creía que las distintas formas de cáncer estaban ocasionadas por traumatismos y causas no identificables en dónde tomaban un papel importante los dioses quienes poseían un poder para conferir enfermedades. Las primeras lesiones de cáncer descritas se encuentran en el Papiro de Ebers, que data de 1500 años antes de cristo, en donde se hace mención a tumores de mama presentes en varones y la presencia de lesiones ulcerosas en la que los médicos egipcios estaban limitados en el tratamiento. ¹



Figura 1. Papiro de Ebers. Expuesto en la Biblioteca de Leipzig. ¹

Grecia Clásica

Hipócrates (460 375 a.C) en el Corpus Hippocraticum da el origen etimológico de la palabra cáncer llamando $\kappa\alpha\rho\kappa\upsilon\omicron\varsigma$ (karkinos) que significa cangrejo refiriéndose a las lesiones ulcerosas crónicas que se expanden por los tejidos semeando las patas de un cangrejo.

El tratamiento que se le daba al cáncer en la época de Hipócrates era básicamente local y herbolario y en muchos casos se recomendaba no hacer nada. ³

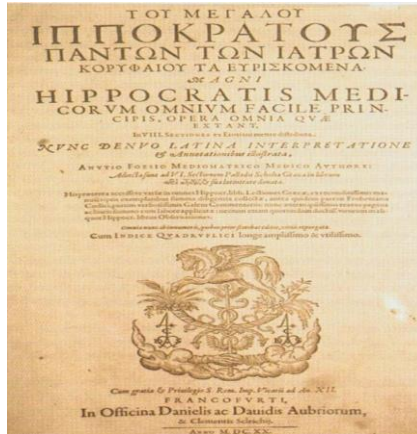


Figura 2. Corpus Hippocraticum ²

Galeno (129 – 157 d.C) publica un libro dedicado exclusivamente a los tumores al que llamo “De tumoribus praeter naturam” (además de la naturaleza de los tumores) en el cual describe diversas lesiones tumorales que atribuía su origen a las alteraciones de los humores cómo el de la “Bilis negra” en la que tradicionalmente por medio de excéresis o cauterización con fuego se ayuda a que el cuerpo lo elimine. ²



Figura 3. Galeno. ³

Época Medieval

Los árabes utilizaron la palabra Sarátan para denominar al cáncer. Ésta palabra posteriormente daría origen al vocablo castellano “Zaratán” para referirse al cáncer de mama en España.

Empíricamente, los árabes utilizaban cómo tratamiento las cauterizaciones con hierro caliente aplicadas en las lesiones dadas por los barberos.¹



Figura 4. Árabes en la edad media. ⁴

Siglo XVIII

Burrows y Cullen utilizan múltiples medicamentos para el tratamiento del cáncer entre los que destacan la cicuta, la belladona, el opio y otros medicamentos hoy prohibidos.¹

Teorías contemporáneas

En 1838 Johannes Muller observó el carácter desordenado de las células cancerosas, utilizando un microscopio. Al mismo tiempo M. Schleiden y T. Schwann convencían a las comunidades científicas de que la célula era la unidad estructural elemental de la vida. ¹



Figura 5. Hermann J. Muller. ⁵

Para 1855 Rudolph Virchow demostró que toda célula proviene de otra célula, también sugirió que las células cancerosas debían derivar de otras células, teoría con la que su discípulo Julius Coheinhem sería reconocido dándole el título a su teoría de “Células embrionarias durmientes o residuales”.¹



Figura 6. Rudolph Virchow. ⁶

Henri Le Fran observó la diseminación por los nódulos linfáticos y de allí a la circulación sistémica.¹

En el año 1878 A. Cornill transplanta un fragmento de tumor tomado de la mama humana de una mujer y lo pone en otra parte del cuerpo.



Figura 7. Victor André Cornil. ⁷

Conforme iban avanzando los años llegando el año 1895 en París, aparece la primera revista médica dedicada exclusivamente a los tumores (Revue des maladies cancéreuses). En ese mismo año W. Roentgen descubre los rayos X . Fue hasta 1904 cuando G. Perthes fue el primero en utilizar los rayos X en la curación del cáncer.



Figura 8. Georg Perthes. ⁸

Tres años más tarde R. Harrison descubriría la técnica de cultivo *in vitro* de las células, posteriormente sería aplicado a tumores. El científico F. Tysser demostraría que el cruzamiento de ratones con cáncer proporcionaría una alta frecuencia de tumores entre los descendientes de los mismos.

En 1911 Peyton Rous aisló el sarcoma en el pollo y lo trasplantó a otros a través de un preparado filtrado carente de células iniciando así la teoría viral del origen del cáncer. Paralelamente Dennis Burkitt en África central encontró un linfoma que afectaba a los niños con más prevalencia que sólo existía en ciertos climas y ambientes por lo que sugirió un virus transmitido por mosquitos. ¹



Figura 9. Dennis Burkitt. ⁹



Figura 10. Foto de paciente con linfoma burkitt. ¹⁰

Para 1941 Turner introdujo un disco de baquelita bajo la piel de un ratón, observando la aparición de un tumor al cabo de 20 meses.

En 1956 G. Papanicolau descubre cómo diagnosticar el cáncer de útero a partir de citología exfoliativa. Mediante una espátula se obtenían células del fondo de la vagina y del ectocérvix y con un pequeño cepillo redondeado se tomaban células del interior del cuello y se procedía después al estudio citológico.



Figura 11. George Nicholas Papanicolau. ¹¹

Robert A. Weinberg descubrió el primer oncogén llamado oncogen Ras y el primer gen supresor de tumores llamado retinoblastoma (Rb) en la segunda mitad del siglo XX.



Figura 12. Robert A. Weinberg ¹²

Tony Hunter en 1979 realizó estudios sobre los genes que regulan el crecimiento celular y descubre la fosforilación de las tirosina cinasas que es una enzima de un papel importante en el crecimiento de las células causantes de cáncer. ¹

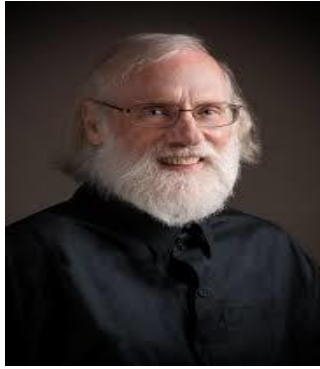


Figura 13. Tony Hunter ¹³

En el 2009 el profesor Harald Zur Hausen recibe el premio nobel por su trabajo de investigación sobre el VPH como agente causal de cáncer de cérvix uterino, estableciendo que la infección persistente por los tipos oncogénicos de VPH es la causa necesaria de cáncer de cérvix.



Figura 14. Harald Zur Hausen ¹⁴

III. CONCEPTO DE CÁNCER

El cáncer es un crecimiento anormal de las células producido por altos organismos multicelulares, caracterizado por alteraciones en la expresión de múltiples genes, lo que lleva a la desregulación de la programación normal para la división y la diferenciación celular. Esto se traduce en un desequilibrio de la replicación y la muerte celular que favorece el crecimiento de una población de células tumorales. Las características que delimitan un cáncer maligno de un tumor benigno son las habilidades para invadir localmente, para difundir a los ganglios linfáticos regionales, y dar metástasis a órganos distantes del cuerpo. Clínicamente, el cáncer parece ser muchas enfermedades diferentes con diferentes características fenotípicas. ⁴

La palabra cáncer se utiliza para denominar a un conjunto de neoplasias malignas ya sea de origen epitelial (carcinomas), mesenquimal (sarcomas) y hematológicas (leucemias). Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs, con el fin de conferirle un fenotipo maligno a un clon celular; es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en la incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer. ⁴

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo occidental. En los Estados Unidos y un número de países europeos, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, aunque en Estados Unidos desde 1999 el cáncer ha superado a las enfermedades

cardíacas colocándose como la principal causa de muerte en personas menores de 85 años.⁵

IV. CÁNCER ORAL

El cáncer oral esta definido como cualquier tumoración maligna localizada en la cavidad oral, ésta puede aparecer cómo una lesión primaria o originada desde otro sitio de origen distante por medio de metástasis, o bien por extensión de estructuras anatómicas vecinas tales como la nasofaringe la orofaringe o la laringofaringe.⁷

La forma más común de cáncer oral es el carcinoma epidermoide el cual presenta una gran variación en su distribución geográfica la cual pudiera estar ligada a distintos tipos de factores ambientales, a fenómenos sociales, raciales costumbres alimenticias y culturales, exposición a ciertos agentes físicos, a microorganismos y a estilos de vida.⁶

El cáncer oral constituye un grave problema en muchos países. No sólo genera una mortalidad significativa, si no que también genera desfiguración física extensa, pérdida de función, cambios conductuales y problemas económicos y sociológicos. La frustración abunda ya que la tasa de curación es tristemente baja para un tumor tan accesible.⁸

4.1 Características histológicas

Los cánceres orales estudiados a microscopio ya sea que comiencen siendo *In situ* (intraepiteliales o intraepidérmicos) infiltran y proliferan, mostrando células atípicas, mitosis atípicas.⁹

4.2 Carcinogénesis oral

Las células basales del epitelio oral presentan normalmente una tasa relativamente alta de actividad mitótica. La aceleración normal de sus ciclos celulares es uno de los pilares de la carcinogénesis. Las células pueden ser estimuladas con el fin de que se dividan cuando son secretados factores de crecimiento por parte de las células adyacentes (paracrina) o, incluso por la propia célula (autocrina). Estos factores pueden originar una alteración en la calidad o cantidad de las proteínas reguladoras del ciclo, e inducir de forma ocasional un crecimiento sin control. Los factores de crecimiento se unen a receptores de la superficie celular, lo que induce la actividad de cinasa dentro del citoplasma empleando vías bioquímicas de transducción de señales, los factores de crecimiento progresan con el fin de activar a los factores de transcripción. Estos genes diana dan lugar a proteínas (ciclinas) que activan al ciclo celular de forma descontrolada. Los responsables de producir proteínas que pueden alterar el ciclo de replicación de las células se denominan oncogenes y sus productos proteicos se llaman oncoproteínas. Cuando los oncogenes son estimulados para producir exceso de proteínas que estimulan la mitosis, el resultado es un crecimiento neoplásico. La alteración de la actividad del oncogen ha sido asociada con uno o más de los factores ambientales (cofactores).¹⁰

Normalmente el ciclo de replicación celular se encuentra monitorizado y regulado por las proteínas supresoras de tumores (PST), que son capaces de frenar el ciclo celular y conducir a la célula hacia su muerte de forma programada, se sabe que las PTS p16, p53 y p21 detienen la progresión normal del ciclo celular.

Se ha identificado en algunos carcinomas orales el virus del papiloma humano tipo 16 en donde sus oncogenes llegan a integrarse al genoma de la célula huésped. ^{10,8}

V. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma epidermoide, denominado a veces carcinoma de células planas, se define cómo una neoplasia maligna derivada del epitelio plano o que presenta sus características morfológicas. El carcinoma epidermoide suele ser la etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia epitelial y evolucionando hasta que las células epiteliales displásicas irrumpen la membrana basal e invaden el tejido adyacente. Puede originarse también a partir *de novo* a partir del epitelio plano suprayacente y tener una fase premaligna relativamente corta.

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se produce cuando un número suficiente de alteraciones genéticas alteran, de forma irreversible, la regulación normal de la división celular y la apoptosis, lo que da como resultado un nuevo tejido con crecimiento rápido, que requiere un aporte sanguíneo adicional para subsistir. ^{10,11}



Figura 15. Paciente con carcinoma epidermoide de la parte lateral de la lengua, lesión ulcerativa irregular, con bordes elevados e indurados. ¹⁵

5.1 Etiología

La etiología del cáncer oral es desconocida, sin embargo diversos estudios han demostrado que es una patología de origen multifactorial. El tabaco y el alcohol son los factores mutágenos más importantes, pero el betel, la exposición a radiaciones, las infecciones o las inmunodepresiones son relevantes en algunos casos. Muchos factores están relacionados con el estilo de vida pero el entorno y la genética pueden también tomar parte. ¹²

5.2 Características Histológicas

El carcinoma epidermoide se diagnostica mediante exploración histopatológica de una biopsia representativa del tejido neoplásico. Es común a todas las lesiones la presencia de invasión hacia el tejido conjuntivo subyacente y la posibilidad de que las células malignas erosionen los vasos linfáticos y sanguíneos, haciendo posible su transporte a distancia (metástasis).

La producción de importantes cantidades de queratina y los rasgos de maduración de células basales a queratina se consideran bien diferenciados. Los tumores que producen escasa o nula queratina, pero en los cuales el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, se consideran como moderadamente diferenciados. Por último los tumores que no producen queratina tienen poco parecido con el epitelio plano estratificado muestran falta de patrón estructural, cohesión de células y anomalías celulares extensas se designan como poco diferenciados. El grado de diferenciación

parece ser muy importante en la determinación de su velocidad de crecimiento y, en último término, a su capacidad de metástasis.^{10,6}

Algunos carcinomas de células escamosas son infiltrados masivamente con eosinófilos maduros, una característica que puede crear dificultades diagnósticas y que se considera está asociado con un mejor pronóstico.^{6,13}

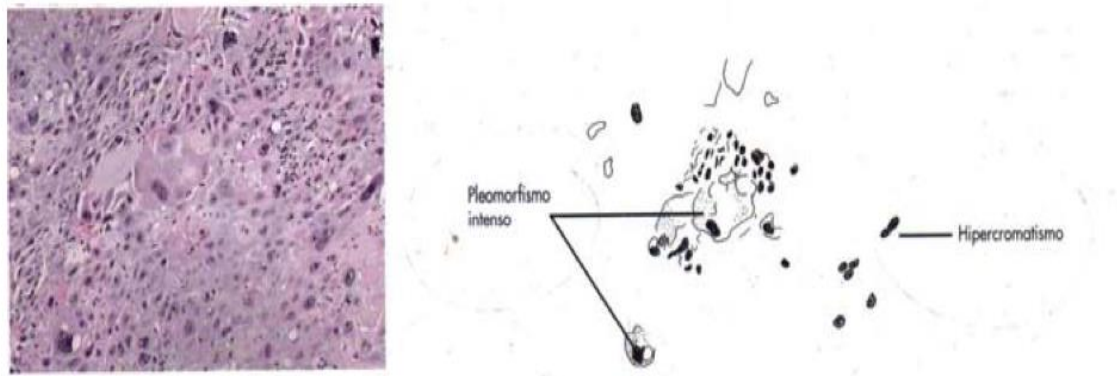


Figura 16. Carcinoma epidermoide poco diferenciado. La microfotografía presenta capas de células que carecen de patrón arquitectónico y muestran anomalías celulares intensas que consisten en hiper cromatismo y pleomorfismo.¹⁶

5.3 Rasgos histoquímicos e inmunohistoquímicos

Inmunohistoquímicamente, los carcinomas de células escamosas siempre son positivos para la queratina. En el estudio de Suo y cols., todos los casos expresaron CK8 y 19, la mayoría expresaron 5/6 y 13 y ninguno expresó CK20. Estos tumores exhiben reactividad para involucrina y las proteínas relacionadas con el desmosoma.

5.4 Características clínicas

Las características clínicas del carcinoma oral de células escamosas pueden ser variables ya que puede manifestarse de distintas maneras clínicamente por ejemplo: ulceroso, exofítico o endofítico, o puede aparecer como una lesión proliferativa superficial. El carcinoma epidermoide que se ha infiltrado profundamente en el tejido conjuntivo puede tener pocos cambios superficiales, pero aparece como una zona indurada, firme, con pérdida de movilidad del tejido.

Los carcinomas epidermoides con producción excesiva de queratina y los carcinomas verrugosos se presentan como lesiones queratósicas blancas elevadas, con grados variables de restos de queratina sobre la superficie. La hemorragia por la superficie de la lesión es una característica de malignidad y debe plantear inmediatamente la sospecha de un proceso neoplásico.

En general las características clínicas de la lesión son suficientes para indicar la necesidad de una biopsia con el fin de establecer un diagnóstico histológico adecuado.^{10, 7}



Figura 17 . Carcinoma de células escamosas en zona de trígono retromolar. Dr. Antonio Báscones Martínez. ¹⁷

5.5 Clasificación

La finalidad de establecer una clasificación para el cáncer oral universalmente aceptada, es la de obtener grupos de pacientes similares y por lo tanto equivalentes desde un punto de vista estadístico, que permita unificar criterios en el momento del diagnóstico y tratamiento de los mismos. Localización tumoral, tamaño tumoral y profundidad tumoral, son los principales factores que determinan el grado de afectación.¹¹

Tabla I : Clasificación de el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello ¹⁸

CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	
TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO	
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio III	T3, N0, M0, T1, T2, T3, N1, M0
Estadio IV	T4 N0, N1, M0
	Cualquier T, N2, N3, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

5.6 Clasificación TNM

El sistema TNM constituye una herramienta válida a la hora de elaborar el enfoque diagnóstico y terapéutico de un paciente, el sistema TNM para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la valoración de tres componentes:

T: Extensión del tumor primario.

N: Ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna, de la forma siguiente:

T0, T1, T2, T3 Y T4.

N0, N1, N2 Y N3.

M0 O M1.

Existe también el factor “c” o factor de certeza, refleja la validez de la clasificación de acuerdo con los métodos diagnósticos utilizados (su uso es opcional).¹¹

C1: Datos obtenidos por un medio diagnóstico estándar (inspección, radiografía convencional, palpación).

C2: Datos obtenidos por medios diagnósticos especiales (Tomografía, tomografía axial computarizada, entre otros).

C3: Datos obtenidos en la exploración quirúrgica (Biopsia y citología).

C4: Datos sobre la extensión de la enfermedad después de la cirugía definitiva y el estudio anatomopatológico de la pieza extirpada.

C5: Datos de la autopsia.

La ausencia o presencia del tumor residual después del tratamiento se describe mediante el símbolo R. Su uso también es opcional.

Las definiciones para la categoría R son las siguientes:

RX: No se puede valorar la presencia del tumor residual.

R0: Ausencia de tumor residual.

R1: Tumor residual microscópico.

R2: Tumor residual microscópico.

Tabla II: Clasificación TNM para estadificación ¹⁹

Clasificación TNM para Estadificación

Tumor primario (T)	
TX	Sin información de tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
TIS	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Tumor =< 2 cm de diámetro
T2	Tumor entre 2 y 4 cm de diámetro
T3	Tumor de más de 4 cm de diámetro
T4	Tumor de más de 4 cm de diámetro con afección del antro, los músculos pterigoideos, la base de la lengua o la piel
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios pueden ser valorables ó no
N0	Sin ganglios clínicamente positivos
N1	Un nódulo clínicamente positivo, homolateral y de diámetro < 3cm
N2a	Un nódulo clínicamente positivo, homolateral y de diámetro entre 3 y 6 cm
N2b	Múltiples ganglios homolaterales clínicamente positivos, ninguno mayor de 6 cm de diámetro
N3a	Ganglios positivos homolaterales y mayores de 6 cm
N3b	Ganglios positivos clínicamente bilaterales y mayores de 6 cm
N3c	Ganglios positivos clínicamente contralaterales y mayores de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
MX	No se valoro las metástasis a distancia
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia


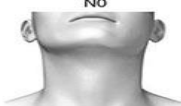








Definition of TNM				Stage groupings		
Stage I  T1 Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension without extraparenchymal extension	 N0 N0- No regional lymph node metastasis		T1	N0	M0	
Stage II  T2 Tumor ≥ 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension without extraparenchymal extension	 N0 N0- No regional lymph node metastasis		T2	N0	M0	
Stage III  T3 Tumor ≥ 4 cm and/or tumor having extraparenchymal extension	 N1 N1- Metastasis in a single ipsilateral lymph node, ≤ 3 cm in greatest dimension	≤3 cm	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0	
Stage IVA  T4a Tumor invades skin, mandible, ear canal, and/or fascial nerve	 N2 N2a- Metastasis in a single ipsilateral lymph node, >3 cm but ≤6 cm N2b- Metastasis in a multiple ipsilateral lymph node, none >6 cm N2c- Metastasis in a bilateral or contralateral lymph nodes, none >6 cm	≤6 cm	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0	
Stage IVB  T4b Tumor invades skull base and/or pterygoid plates and/or encases carotid artery	 N3 N3- Metastasis in a lymph node >6 cm in greatest dimension	>6 cm	T4b Any T	Any N N3	M0 M0	
Stage IVC	M1		Any T	Any N	M1	

Figura 18. Clasificación TNM para cavidad oral. ²⁰

5.7 Sistema de clasificación de Broders.

Grado I: Células bien diferenciadas con queratinización
 Puentes intercelulares prominentes
 Perlas de queratina

Grado II- III : Atipia nuclear mayor
 Actividad mitótica incrementada
 Menos perlas de queratina
 Polimorfismo nuclear marcado
 Numerosas mitosis
 Necrosis

Grado IV: Invasión linfática y perineural

Ausencia de perlas de queratina
Invasión en profundidad

Clasificación de Broders

- Grado I : 75 % Células diferenciadas.
 25 % Células indiferenciadas.
- Grado II: 50 % Células diferenciadas.
 50 % Células indiferenciadas.
- Grado III: 25 % Células diferenciadas.
 75 % Células indiferenciadas.
- Grado IV: 100 % Células indiferenciadas.

VI. PANORAMA DEL CÁNCER ORAL EN EL MUNDO

El cáncer es, sin duda, un problema de salud pública y global que a pesar de los esfuerzos realizados, continúa afectando y matando a un enorme número de personas sin distinción alguna.

La incidencia mundial de cáncer va en aumento según reportes de la World Cancer Report (WCR) cada año hay 10,000,000 nuevos casos y más de 6,000,000 muertes cada año a causa del cáncer.¹⁴

La incidencia mundial de los carcinoma de cabeza y cuello se han estimado en unos 500,000 casos al año. En los países en vías de desarrollo, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello representa el tercer cáncer más frecuente en varones y el cuarto en mujeres.

La supervivencia a los cinco años durante las pasadas 5 décadas ha permanecido invariable: aproximadamente el 47% de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral mueren 5 años después de su diagnóstico.^{12,15}

El carcinoma epidermoide o de células escamosas de cavidad oral ocupa el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo, con variación de porcentaje de acuerdo a la región.¹⁶

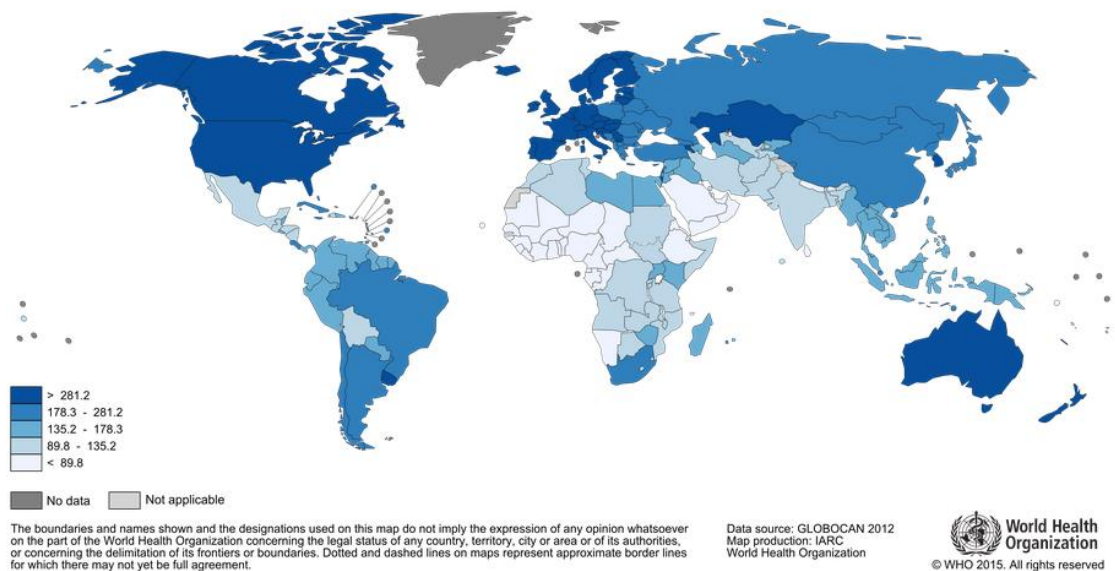


Figura 19: Estimación del cáncer en el mundo para ambos sexos en el 2012. ²¹

6.1 Variaciones geográficas

Alrededor del mundo, los cánceres de cabeza y cuello presentan grandes diferencias en la frecuencia de presentación y sitio de origen.

El cáncer de cavidad oral es más frecuentes en ciertas regiones de Francia e India, mientras que el de laringe tienen mayor incidencia en las ciudades de Sao Paulo (Brasil), Verese (Italia) y Region Vasca (España).

En cuanto a las neoplasias de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia en Calvados y Bajo Rin (Francia) y después en Bombay (India).

La distribución geográfica del cáncer de nasofaringe es particular; se consideran poblaciones de alto riesgo a las del sureste de China y Norte de Vietnam.

En México, la frecuencia de cáncer de vías aerodigestivas superiores es baja y no aparece en las primeras diez causas de muerte por tumores, aunque probablemente exista una subcaptación en los registros. ^{17, 18}

VII. EL CANCER ORAL Y BUCOFARINGEO EN LA POBLACIÓN MEXICANA

Actualmente en México no existe un registro que pueda cubrir en su totalidad la incidencia y morbilidad de cáncer en todo el país. Por lo tanto el registro Histopatológico de Neoplasias de México (RHNM) del año 2003 representa actualmente el más completo de su tipo, y el único de cobertura nacional con casos comprobados de cáncer en el país siendo el punto de partida para numerosos estudios descriptivos y analíticos.

Otro registro también de suma importancia es el del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), quien provee de información relevante acerca de los hechos vitales. Y por último tenemos al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) cómo un centro de referencia en donde se registran el mayor numero de casos por entidad federativa además de ser un órgano rector del cáncer en México.

Los carcinomas de cabeza y cuello representan la sexta causa de cáncer a nivel mundial con mas de 600,000 casos reportados anualmente.¹⁹ Un subconjunto de este grupo de carcinomas, son los originados en las vías aerodigestivas superiores, las cuales incluyen las siguientes regiones anatómicas: cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe. Los principales factores etiológicos relacionados con estos carcinomas son el tabaquismo y alcoholismo, donde el potencial carcinogénico de estos factores etiológicos dependerá del tiempo de exposición de los mismos a las estructuras anatómicas antes mencionadas.^{18, 20}



Figura 20 : Estimación de cáncer oral en America de el sur ²²

En México los tumores malignos de cabeza y cuello representaron el 17.6% de la totalidad (108,064) de casos de cáncer reportados en el registro histopatológico de neoplasias (RHNM) en el año 2002. ²² Mientras que en otro estudio el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó que en el periodo 1979 a 2003 hubo 15,576 muertes a causa

del cáncer oral. ²³ De este conjunto de carcinomas de cabeza y cuello, las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores representan el segundo grupo más frecuente (12%) de las lesiones malignas, con 2269 casos. La distribución por frecuencia de aparición en las distintas región anatómicas que constituyen las vías aerodigestivas superiores, se distribuyen de la siguiente forma: cáncer laríngeo 42%, cáncer oral 37%, cáncer de fosas nasales y senos paranasales 9%, cáncer de bucofaringe 6%, cáncer de nasofaringe 3% y cáncer de hipofaringe3%. ²²

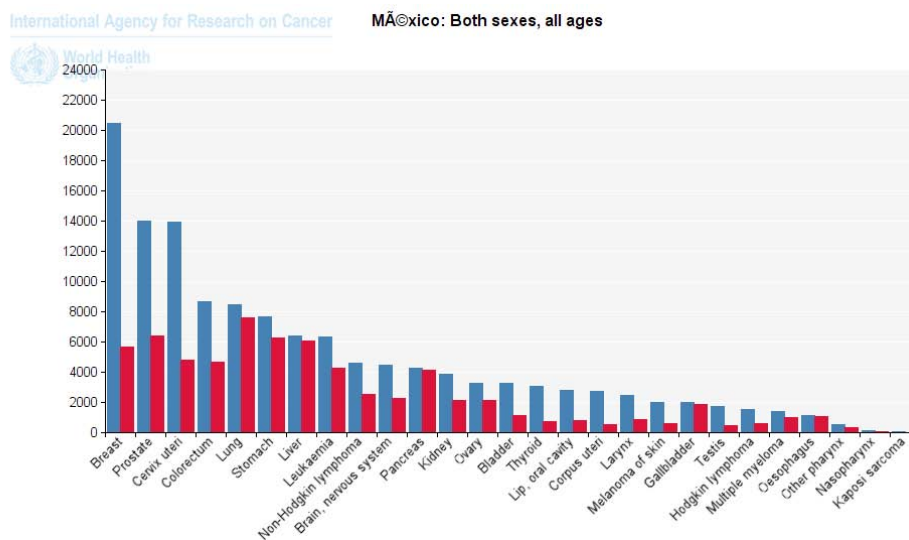


Figura 21. Estimación en cuanto a frecuencia de tipos de cáncer en México. ²³

La letalidad estimada para el cáncer de vías aerodigestivas es la siguiente: cavidad oral 62.4%, laringe: 93%, bucofaringe cerca del 100%, hipofaringe 94%, nasofaringe 83% y, fosas nasales y senos paranasales 47%. ^{22, 24}

La indolencia por parte de los pacientes y la falta de suspicacia del medico de primer contacto retrasa el diagnostico ocasionando que el 65% de los casos acudan en etapas local y regionalmente avanzadas, sin mencionar que ésto deteriora significativamente el pronóstico y la forma de tratamiento. ²² Es muy común que varios de estos pacientes hayan acudido a múltiples

odontólogos y fueran tratados como procesos infecciosos antes de establecer el diagnóstico definitivo de neoplasia.

7.1 Sitios anatómicos de mayor incidencia para el cáncer de cabeza y cuello

La incidencia del carcinoma epidermoide en diversas localizaciones anatómicas es manifiestamente distinta; algunas áreas parecen ser relativamente resistentes, mientras que otras parecen ser relativamente proclives. El labio inferior es el sitio más propenso. En el interior de la cavidad oral se da en las caras lateral y ventral de la lengua, el piso de la boca, seguidos por la parte posterior del paladar, en las áreas adyacentes de los pilares amigdalinos, con menor frecuencia la encía y el reborde alveolar y la mucosa yugal especialmente por encima de la línea oclusal.

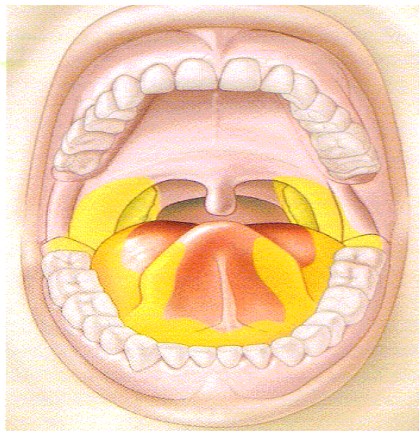


Figura 22 : Esquema de la zona intraoral de "herradura" que es más propensa al desarrollo de carcinomas. ²⁴

En una serie amplia del Hospital Anderson en Huston Texas, la localización del carcinoma de células escamosas en la cavidad oral fue listada de la siguiente forma: Labio 45%, Lengua 16%, Piso de boca 12%, Mucosa bucal 10%, Encía inferior 12% y Encía superior y paladar duro 5%.

En un cuidadoso estudio de carcinoma de células escamosas asintomáticos en etapa temprana de la cavidad oral.

Mashberg y Meyers encontraron que la inmensa mayoría de ellos ocurrieron en piso de boca, especialmente en la papila, en la salida del ducto de Wharton, paladar blando, pilar anterior, complejo retromolar y parte ventrolateral de la parte móvil de la lengua. Estas zonas de alto riesgo tienen en común un revestimiento epitelio escamoso delgado no queratinizado, con crestas de red cortas o ausentes y una estrecha lámina propia. ²⁵

Tabla III. Distribución de la localización de cáncer oral según cada autor. ²⁵

Autor	Casos estudiados	Localización más frecuente
Hirata y cols. (70)	478 Carcinomas	Lengua (40%) Suelo de boca (33%)
Olivier y cols. (71)	92 COCE	Borde lateral y superficie ventral de la lengua Suelo de la boca
Brandizzi y cols. 2008 (74)	274 COCE	Lengua (30%) Encía y proceso alveolar (29%) Mucosa yugal (18%) Suelo de boca (10%) Labio (4%)
Ariyoshi y cols. 2008 (75)	1809 COCE	Lengua (40,2%) Encía (32,7%) Mucosa yugal (10,1%) Suelo de boca (9%)
Effiom y cols. 2008 (76)	233 COCE	Encía (55%) Lengua (17,6%) Suelo de boca (6,4%)
Nemes y cols. (77)	119 COCE	Suelo de boca (27,7%) Labio (26,9%) Lengua (22,7%)
Al-Rawi NH y Talabani (67)	1425 COCE	Labio (25,6%) Lengua (20,4 %) Reborde alveolar (17,8 %)
Chidzonga y Mahomva 2006 (78)	1723 COCE	Encía mandibular (27,6 %) Lengua (18,4 %) Suelo de boca (16,2 %)
Dahlstrom y cols. 2007 (79)	1131 CCECC (pacientes fumadores y bebedores)	Lengua (58,9%) Encía (24,6%) Mucosa yugal (9,6%)
	171 CCECC (pacientes no fumadores ni bebedores)	Lengua (42,3%) Suelo de boca (24,9%) Encía (20,3 %)

En diversos estudios que ha realizado el INCan, el cáncer oral representa entre el 3% y el 5% de todas las neoplasias registradas en esa

institución, presentándose frecuencia variable dependiendo de las distintas localizaciones topográficas. En un compendio que realizó el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2000-2004 se registraron un total de 773 casos de tumores malignos en el área de Cabeza y cuello con el sitio más común de localización ubicado en “Otras partes y las no específicas de la lengua”.²⁶

En la siguiente tabla se mostrará por orden de frecuencia la localización topográfica de la neoplasias de cabeza y cuello en el INCan.

Tabla IV. Orden de frecuencia de localización topográfica de neoplasias de cabeza y cuello.²⁴

Otras partes y las no específicas de la lengua	112
Labio	77
Encía	60
Orofaringe	58
Paladar	51
Otras partes y las no específicas de la boca	51
Hipofaringe	49
Nasofaringe	40
Base de lengua	34
Piso de boca	32
Amígdala	22

Tomado de Rizo et al, Cancerología 2 (2007): 203-287

7.2 Relación de edad y género

En el compendio antes mencionado el Instituto Nacional de Cancerología del año 2000 – 2004 se reportó que el sexo más afectado era el masculino con 2.4 % en comparación a 1.6 % de el sexo femenino. Y el grupo de edad con más registros fue el de los 60 a 70 años. ²⁶

En otro estudio de epidemiología descriptiva del cáncer oral en el Instituto Nacional de Cancerología (1985- 1992), se encontró que la razón global hombre:mujer fue de 1.6:1, dando un grupo de edad promedio para hombres de 60.9 años y para mujeres 59.6 años.

Respecto al tipo de ocupación que informaron los pacientes se encontró que el 39.8% de los varones se dedicaba a labores del campo; el 17.3% eran obreros y el 10.3% empleados de oficina. El 81.7% de las mujeres indicó que se dedicaba a actividades del hogar. ²⁷

VIII. FACTORES ASOCIADOS AL CÁNCER ORAL

8.1 Factores no modificables

a) Edad y Sexo

El cáncer oral afecta sobre todo a personas adultas de entre 55 y 75 años, el 73% son diagnosticadas antes de los 65 años, el 45% antes de los 55 y sólo el 20% antes de los 50 años.

En los países industrializados, los varones presentan una afectación por la enfermedad dos a tres veces superior a las mujeres, relacionado fundamentalmente con su comportamiento respecto a los factores de riesgo más importantes cómo lo son el consumo excesivo de tabaco y alcohol. ²⁹

Antiguamente el cáncer oral estaba asociado a hombres de 60 años consumidores de tabaco y alcohol, pero actualmente se ha observado un incremento en la incidencia del cáncer oral (rango 0,4%-4%) en pacientes

menores de 40 años y en mujeres en los que estos factores de riesgo no están presentes. ²⁴

La incidencia de cáncer oral reportada en hombres es de 1.6 – 1 con respecto a las mujeres, aunque es de esperarse que esta relación se reduzca con el incremento del hábito tabáquico en mujeres. ³⁰

b) Factores Hereditarios

Un 20% de las causas del cáncer, se atribuye a factores genéticos o constitucionales. Los complejos mecanismos inmunitarios estarían genéticamente determinados; existe en la superficie de las células un conjunto de proteínas que regulan la susceptibilidad individual a enfermedades. Las más importante de estas proteínas es el llamado, complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); éstas proteínas están codificadas por genes que se encuentran de a pares en brazo corto del cromosoma 6 humano. ³¹

Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta la hipótesis de mayor susceptibilidad genética, alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación del DNA y en el sistema de apoptosis, hacen que ciertos individuos requieran menor dosis de carcinógeno que otros para desarrollar una neoplasia. ²⁸

c) Sistema Inmunológico

El sistema inmunológico comprometido coloca al paciente en riesgo de cáncer oral. Está comprobado que pacientes con enfermedades que se acompañan con depresión inmunitaria, tales como agammaglobulinemia, algunos síndromes tiroideos, entre otros, tienen alta incidencia de cáncer.

Esta bien establecido, además, que los pacientes con cáncer, en los que se comprueba depresión inmunitaria, tienen peor pronóstico que los que se conservan normal dicho sistema.³²

Los trasplantes de órganos representan un alto riesgo de provocar cáncer, por las drogas inmunosupresoras que se utilizan para evitar su rechazo.

Los fármacos inmunosupresores, especialmente los citostáticos y la cortisona, empleados en ocasiones en el tratamiento del cáncer, son agentes cancerígenos.³² El aumento de cáncer oral en jóvenes podría explicarse con el problema de la inmunosupresión crónica asociada a VIH.¹²

8.2 Factores modificables

a) Tabaquismo

El tabaquismo es la causa principal de muerte en el mundo con 1,000,000 de defunciones atribuibles al año.³²

La fisiopatología del cigarro inicia cuando una persona inhala el humo del cigarrillo, la nicotina que se encuentra en él pasa rápidamente al torrente sanguíneo a través de los pulmones y la mucosa oral y alcanza el cerebro en siete segundos. Una vez en el cerebro, la nicotina produce una sensación placentera que lleva al reforzamiento y, a través del tiempo, a la adicción.

El humo del cigarrillo entra al organismo por cavidad oral y sale por ésta y por la nariz; esta circulación del humo es una microagresión continua que afecta los dientes, cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y parte superior del esófago, además de bronquios y pulmones.

Entre los efectos que el uso del tabaco ocasiona en los tejidos orales, podemos ver desde un aumento en la susceptibilidad para la enfermedad periodontal, un retraso en la cicatrización, pigmentación de la mucosa, hasta la aparición de procesos premalignos y malignos en la cavidad oral.

El tabaco es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de cáncer oral, 8 de cada 10 pacientes de cáncer oral son fumadores de tabaco en sus diversas formas: cigarrillos, puros, tabaco de mascar, tabaco en pipa, etc.¹²

El tipo de tabaco también toma un papel importante: el oscuro es el más alcalino y más irritante que el claro. Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo de padecer 59 veces más cáncer oral que los no fumadores; los consumidores de tabaco claro tienen un riesgo de 25 veces más.¹²

Los cigarrillos Light incrementan la frecuencia del consumo, y por lo tanto incrementan la frecuencia del cáncer debido a la exposición del fumador a mayor dosis; finalmente el cigarrillo echo a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer.¹²

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral, ya sea sublingual o en el carrillo se asocia de 4 a 6 veces más al cáncer de cavidad oral; éste hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de Estados Unidos y Europa.

Se estima que entre 85 y 90% de los casos con cáncer de las vías aerodigestivas superiores son explicados por la exposición al tabaco y el riesgo es proporcional a la intensidad de la exposición; así los fumadores intensos tienen un riesgo superior respecto a los fumadores ocasionales.²²

El riesgo de padecer un cáncer de cavidad oral en un fumador es 6 veces superior al de un no fumador y es que además de la nicotina, el cigarrillo contiene más de 4,000 sustancias que pueden causar cáncer o daños permanentes en el pulmón sin dejar a un lado el riesgo asociado con la dosis y la duración del hábito.³³

b) Alcoholismo

Hay una fuerte evidencia de que el alcohol actúa en sinergismo con el tabaco, más probablemente debido a efectos tópicos. El alcohol puede actuar como un solvente incrementando la permeabilidad celular de los carcinógenos del tabaco. Otro posible mecanismo incluye la habilidad del alcohol para disminuir la actividad de los macrófagos y reducir el número de Linfocitos T. También puede reducir actividad de enzimas reparadoras de ADN, resultando en daño cromosómico.

También se ha demostrado que el acetaldehído, primer metabolito del etanol, es carcinogénico. La IARC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó en 1999 que existía suficiente evidencia en animales experimentales, aunque no en humanos, para declarar la naturaleza carcinogénica del acetaldehído. Aunque la mayoría del metabolismo del alcohol se produce en el hígado, se ha demostrado científicamente que también se produce a nivel extrahepático, concretamente en la cavidad oral.

Una teoría más para explicar la carcinogénesis del alcohol es producción microbiana local aumentada en la saliva de acetaldehído debido al alcohol entre fumadores y bebedores intensos pudiendo ser una explicación biológica para la acción carcinogénica sinergista.^{35, 22}

c) Radiación solar

Los cambios en el estilo de vida en los últimos años han conducido a un incremento voluntario en la exposición a la luz solar las radiaciones ultravioleta del tipo B (longitud de onda de 290 a 320 nm) es el factor de riesgo asociado con mayor frecuencia y con mayor peso específico a las neoplasias malignas de la piel.

La relación de la proyección solar sobre el labio inferior suele ser un factor que explique el surgimiento de la mayor parte de los carcinomas epidermoides a lo largo del borde bermellón y labio inferior.

La acumulación de radiación actínica y el envejecimiento del paciente produce en la mucosa expuesta máculas moteadas y rojas y se presentan estructuras vasculares superficiales denominada queilitis actínica en la piel se desarrollan varios surcos verticales y aparecen úlceras actínicas recidivantes que con el tiempo y exposición continua pueden formar un carcinoma epidermoide. Los individuos de piel blanca, ojos azules y cabello rubio o rojo tienen un riesgo relativo de 2 a 5 veces más alto para desarrollar cáncer de la piel con respecto a las personas de piel oscura, debido a una menor protección conferida por los melanocitos en la población blanca.^{35, 22}

Se necesitan al día solamente 10 minutos de exposición solar pero debido a los recientes cambios climáticos, deterioro mundial además del continuo cambio de hábito de las personas se recomienda el uso de bloqueador solar cada día y reforzando las aplicaciones en relación a la exposición de este factor.

d) Estado nutricional

Se ha demostrado un mayor riesgo de padecer cáncer oral en las personas que consumen una dieta con alto contenido en grasas y un pobre consumo de vitaminas A y C debido a que un estado de desnutrición favorece la oncogénesis oral.

El síndrome de Plummer – Vinson el cual se asocia a un déficit de hierro en el cual las personas presentan una lengua eritematosa y álgica, atrofia de las mucosas y disfagia se relaciona con una mayor incidencia de carcinomas de la mucosa oral, faríngea y esofágica siendo las mujeres nórdicas el grupo de mayor incidencia.³⁴

e) Irritación crónica

La irritación crónica se considera como modificadora y no iniciadora del cáncer oral. El traumatismo mecánico por dentaduras mal adaptadas, obturaciones dentales rotas y otros roces que ocasionan fricción no son determinantes para que por si solos causen cáncer oral, sin embargo, si el cáncer se inicia por otra causa, probablemente estos factores aceleren el proceso.

f) Sepsis oral

Se considera que la deficiencia de higiene oral tiene un efecto modificador importante en cuanto a la microbiota oral favoreciendo la proliferación de microorganismos los cuales se pueden volver patógenos. Algunos estudios relacionan a la higiene oral y al estado de los dientes, ya que se ha observado en los pacientes con cáncer oral muy mala higiene, dientes en mal estado y una importante periodontitis; sin embargo, estas variables se

asocian con el consumo de alcohol y tabaco por lo que su implicación en el cáncer es incierta. Recientemente se ha demostrado que un grupo de *Streptococcus* encontrado en la flora oral normal produce acetaldehído a partir del etanol mediante la enzima alcohol deshidrogenasa, implicando de este modo a la placa bacteriana como factor de riesgo.

g) Infecciones por microorganismos

La sífilis y la candidiasis oral crónica se han sugerido como agentes etiológicos potenciales del cáncer oral, sin que se haya demostrado por el momento una relación directa causa-efecto. Se conoce la asociación entre infección por *Candida* y las lesiones precancerosas como la leucoplasia y la alta tasa de transformación maligna de estas lesiones. *Candida albicans* es capaz de producir metabolitos carcinógenos y podría transferir oncogenes a los queratinocitos.

Se considera que los virus herpes y los papilomavirus pueden tener un papel oncogénico en la cavidad oral. Se ha detectado ADN viral de papilomavirus humanos en los cánceres orales. El VPH por si solo no es suficiente para llevar a cabo la oncogénesis. También se requieren mutaciones en los genes supresores y activación de los oncogenes para producir la formación de tumores. Se ha encontrado una estrecha relación entre algunos tipos de virus y el cáncer oral, como el virus de Epstein Barr que se vincula con la supresión de la apoptosis en células tumorales; o del herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) que se relaciona con sarcoma de Kaposi.

IX. VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

9.1 Antecedentes históricos

Las primeras investigaciones del virus del papiloma humano fueron hechas en 1969 por la International Agency of Research Cancer (IARC). Con base en estas investigaciones, en 1971 esta agencia estableció los criterios de riesgos carcinogénicos en humanos.

Koss y Durfee acuñan el término coilocito atípico en 1956, con base en características de lesiones cervicouterinas. Ellos describen que éstas son células epiteliales alargadas, con núcleo hipercromático y un halo perinuclear claro.

En 1977, aparecen los primeros estudios citopatológicos que demostraron que la coilocitosis, era un cambio citológico, característico de células infectadas por VPH.

En 1985, De Villers encontró VPH-16 en pacientes con carcinoma epidermoide oral. En 1989 Chang encontró VPH-16 en 13, 717 pacientes con carcinoma epidermoide oral consumidores de tabaco. No es sino hasta el año 1995 en que la IARC reconoció a los tipos de alto riesgo VPH 16 y 18 como carcinogénicos en seres humanos.

En 1998, Shwartz informo sobre una posible vía de transmisión de la infección de VPH en sujetos con actividad sexual oro-genital, y en sujetos con múltiples parejas sexuales.

Mckaik determinó la prevalencia de VPH en neoplasias malignas de cabeza y cuello en un 34.5%, la mayoría de éstas fueron positivas para VPH, las cuales contenían los tipos de alto riesgo como el 16 en un 40% y el 18 en un 11%. En otro estudio Shah informó que la prevalencia de VPH podía variar desde un 31% al 74%.

9.2 Definición

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia de los Papillomaviridae. Zur Hausen en 1991 lo describió a los papillomavirus como epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas.²⁰

El virus de papiloma humano (VPH) es un virus pequeño de DNA, de doble cadena, sin envoltura, cuyo genoma está constituido por aproximadamente 7200-8000 pares de bases nitrogenadas, que mide unos 55nm de diámetro aproximadamente, cuya actividad transformante se explica principalmente por la actividad de sus oncoproteínas E6 y E7. Ésta molécula se encuentra cubierta por una cápsula de proteínas llamada "Cápside", que en algunos casos contiene una capa lipídica y una cubierta de glicoproteínas.^{20,36}

Se han reportado la existencia de más de 120 tipos diferentes de VPH, sin embargo, sólo se ha secuenciado el genoma completo de unos 100 tipos.²⁰

Los VPH se pueden considerar agentes transformantes y por lo tanto llamarlos virus tumorales, ya que transforman una molécula normal en cancerosa inyectando información genética en DNA celular del huésped, manteniendo las células infectadas en estado de transformación.³⁶

9.3 Estructura Genética

La estructura genética de los virus del papiloma humano está dividida en tres importantes regiones:

- Región temprana (Early): La región E regula principalmente las funciones para codificar las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del DNA viral, la regulación la transcripción y la transformación e inmortalización celular.

- Región tardía (Late): La región L codifica dos proteínas de la cápside L1 o mayor y L2 o menor.
- Región Larga de Control (Long Control Region) : La región LCR contiene elementos de regulación para la transcripción y regulación viral.³⁷

La información genética se encuentra codificada en una sola cadena de DNA, debido a que los genes tienen una sola orientación transcripcional.

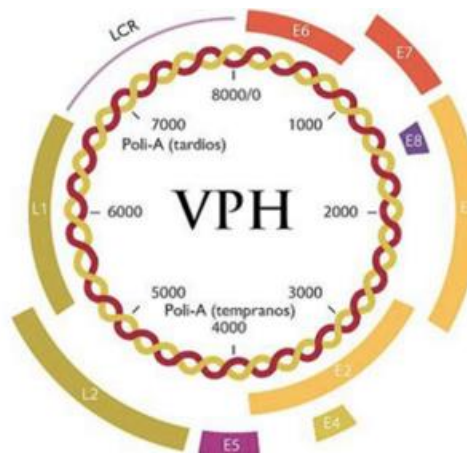


Figura 23. Imagen de la estructura del VPH.²⁵

9.4 Ciclo vital del virus del papiloma humano

El virus necesita una célula huésped para funcionar y en la cual reproducirse. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido.

Una vez que invade puede pasar una de dos fases, lisogénica o lítica:

Fase lisogénica: El virus permanece activo en la célula huésped y no la afecta. La célula huésped continúa funcionando de manera normal a pesar de la invasión viral.

Fase lítica: El virus se apropia de la célula huésped y la utiliza para reproducirse. El material genético del virus se apropia de las funciones celulares y controla el proceso reproductivo. El material genético viral ordena a la célula huésped que elabore proteínas y copias de DNA o RNA virales.³⁸

La integración del genoma viral al DNA celular, provoca el rompimiento del gen E2, dando como resultado la pérdida de control transcripcional mediado por E2, llevando a una desregulación de la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. Es decir, la transcripción de los oncogenes E6 y E7 inicialmente es reprimida por la proteína E2.

Los oncogenes E6 y E7 inactivan y suprimen a las proteínas p53 y Rb, esto causa la inestabilidad genética o carcinogénesis celular.

La replicación de ADN viral y la expresión de los oncogenes está muy relacionada con la diferenciación de los queratinocitos, así como con la inmortalización de estos. La inactividad funcional de p53 y de Rb producidos por los oncogenes E6 y E7 actúan indirectamente como factores de progresión en la infección por VPH.

9.5 Clasificación de los tipos de VPH

Por su localización el virus del papiloma humano se clasifica en:

- Cutáneos
- Mucosos

El profesor Harold Zur Hausen clasificó a los virus del papiloma humano de acuerdo a su potencial oncogénico en:

- Alto riesgo: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52.
- Bajo riesgo: 6 y 11.

El potencial oncogénico del VPH se relaciona con los productos génicos que interactúan e inactivan las proteínas celulares que se derivan de los genes supresores p53 y p105-Rb, pues promueven la degradación de los mismos,

bloqueando su función. Su oncogenicidad, depende entre otras cosas, del grado de afinidad entre las proteínas derivadas de los genes supresores tumorales y de las proteínas virales derivadas de los genes E6 y E7, de tal forma que los productos génicos de los tipos de alto riesgo del VPH tienen gran afinidad por las proteínas derivadas de p53 y p105-Rb (Syrjanen y cols 1983).

9.6 Vías de transmisión del virus del papiloma humano

El Virus del Papiloma Humano se caracteriza por sus afinidad a los epitelios (epiteliotrópico), es decir, todas la zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas. La transmisión de este virus ocurre cuando está en contacto con dichas áreas permitiéndoles así su transferencia entre las células epiteliales (Miller & White, 1996).

Las formas de transmisión suelen ser múltiples :

- Vía perinatal.
- Infección trasplacentaria.
- Por líquido amniótico.
- Por sangre.
- Por contacto sexual.
- Por relaciones orogenitales
- Por autoinoculación.
- Algunos autores sugieren la posibilidad de transmisión por saliva (Miller & White; Bologna-Molina et al., 2006).

Actualmente se considera que el contagio más común es a través de las relaciones sexuales, ya que entre 30 y 40 tipos de VPH infectan la región anogenital. Sin embargo. Se han descrito también infecciones orofaríngeas y amigdalitis causadas por los mismo tipos de VPH. ³⁹

9.7 El VPH y su relación con el cáncer oral

El papel del VPH como un factor etiológico del cáncer fue primeramente reconocido en relación al cérvix (IARC 1995) (Walboomers y cols 1999). Los estudios moleculares y epidemiológicos han establecido un relación causal entre la infección por el VPH y el cáncer cervical, además otros estudios han demostrado una asociación entre el VPH y otros cánceres (zur Hausen 2009).

La relación entre los VPH y los cánceres anal y cervical se encuentra bien establecida, y se cree que pueden jugar un papel en la transformación maligna del epitelio escamoso de otras partes del cuerpo (zur Hausen 2002), sin embargo su asociación con el carcinoma de células escamosas (CCE) de la cavidad oral y la carcinogénesis en boca (Ringstrom y cols 2002) (Ritchie y cols 2003) (Scully 2002) no está del todo clara (Campisi y colaboradores 2007) (Greenlee 2001).

El VPH se ha asociado a la etiología del CCE de la cavidad oral por su habilidad de infectar los queratinocitos y transformar las células epiteliales (Chang y cols 1991). Se ha postulado que las abrasiones que se pueden presentar en la mucosa oral, por su contacto con el medio ambiente externo, facilitan la infección por el VPH y hacen que el patógeno alcance las células basales del epitelio (Jeon y cols 1995) (Syrjanen y cols 1988) (tsuchiya y cols 1991).

Los papilomavirus son posiblemente la causa de un subgrupo de neoplasias de cabeza y cuello (Kreimer y cols 2005) (Franceschi y cols 1996) (Herrero y cols 2003) tal como lo demuestra evidencia experimental y epidemiológica (Gillison y cols 2000) (Klussmann y cols 2003) (Rose y cols 2004). Syrjanen y colaboradores en 1983 fue quienes notaron por primera vez una posible

relación entre los CCE de la cavidad oral y los VPH, al observar que el 40% de los cánceres en su estudio tenían características histológicas y morfológicas similares a otras lesiones asociadas a la infección por estos virus.

Actualmente se reconoce que la infección por los VPH juega un papel en la patogénesis de un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello (Ostwald y cols 1994) (Premoli-De-percoco y cols 1998) (Scully 2002) y que el 95% de estos casos se asocian al VPH16 (Gillison 2004).

En el metanálisis realizado por Miller y Johnstone (2001) se pudo determinar que el VPH es un importante factor de riesgo, aunque en su estudio no se estableció el papel etiológico del virus en el cáncer oral. Anteriormente a este metanálisis, la prevalencia del VPH en el CCE de la cavidad oral fluctuaba entre un 20% a un 30% (Miller y White 1996) (Sugarman y Shillitoe 1997); datos que pueden ser una subestimación de la prevalencia de la infección asociada al tamaño de la muestra, el método de recolección y de preservación del tejido y la sensibilidad del método de detección utilizado (Miller y Johnstone 2001). Kreimer y colaboradores (2005) analizaron 60 estudios, realizados en 26 países distintos, que utilizaron PCR como método de detección del VPH, e incluyeron 5046 casos de CCE distribuidos de la siguiente forma: 969 orofaríngeos, 1435 laríngeos y 2642 orales. La prevalencia del VPH fue de un 35,6% en las neoplasias orofaríngeas, de un 23,5% en los neoplasias orales y de un 24,0% en los laríngeos.

La prevalencia de la infección por VPH en los neoplasias malignas de la cavidad oral reportada por Oliviera y colaboradores (2008) fue de un 19.5%, valor cercano a la prevalencia promedio reportada en el estudio de Kreimer (Kreimer y cols 2005).

D'Souza y colaboradores (2007) reportaron una relación entre la infección con el VPH-16 y el desarrollo de un subgrupo de neoplasias orofaríngeas independientemente de otros factores de riesgo tales como el tabaquismo y abuso del alcohol, lo que confirma los hallazgos de otras investigaciones.

Algunos estudios han logrado establecer que el VPH, en particular los genotipos de alto riesgo, son un factor de riesgo independiente para el desarrollo del CCE en la cavidad oral (Miller y Johnstone 2001). La exposición al VPH puede preceder la aparición del cáncer orofaríngeo por 10 o más años (Mork y cols 2001). Además se ha propuesto la existencia de que una predisposición genética en ciertas poblaciones que las hace más susceptibles a infectarse con el VPH y a la carcinogénesis oral (Nagpal y cols 2002).

9.8 Prevalencia del VPH en el cáncer de cavidad oral y bucofaríngeo

La evidencia de datos epidemiológicos y los estudios realizados sugieren al VPH como un agente causal en la génesis del cáncer de cavidad oral y bucofaríngeo.^{40, 41,20}

La detección de VPH ha sido reportada en aproximadamente 25% de los tumores de VADS.²⁰ En cáncer oral y bucofaríngeo, se han reportado infección por VPH que varían del 0 al 100%.³⁴

Los métodos usados para el diagnóstico de la infección por VPH están basados principalmente en la detección del DNA viral y han sido agrupados en ensayos de alta sensibilidad (PCR, 37.1%), ensayos de moderada sensibilidad (Southern blot, 25.2%) y de baja sensibilidad (Hibridación in situ o inmunohistoquímica, 16.9%) . Actualmente la técnica más utilizada para la

detección de DNA-VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debido a su alta sensibilidad, accesibilidad y bajo costo.³⁸

Existe una asociación más vigorosa con cáncer de la bucofarínge, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más. Un metanálisis reportó una fuerte asociación entre VPH-16 y cáncer de amígdala (RR 15.1 IC95% 6.8-33.7). En contraste, los resultados de los estudios en relación a la infección por VPH en el CO muestran diferentes frecuencias pero estas parece ser menores. En estudios recientes utilizando PCR varían del 4 al 71%, (8, 45). El tipo 16 el más frecuente, encontrándose en 16.5 al 90% de las muestras positivas a VPH.^{38, 20}

Además de lo ya mencionado, la variabilidad en las prevalencias reportadas pudiera ser el resultado de diferencias geográficas, por ejemplo, en una población africana, se detectó DNA-VPH en el 1% de 146 casos de CO, en Finlandia en el 30%, en la India en el 73%, y en el 76% de las encontradas en Taiwán.^{41,8}

Otro factor a considerar en la variabilidad de las frecuencias es el tamaño de la muestra; el estudio que presenta el índice más alto de detección tiene un número muy reducido de pacientes, en el que se analizaron sólo 14 muestras positivas a VPH, de las cuales 10 (71%) resultaron positivas a VPH de alto riesgo, en contraste, el reporte del 4% proviene de un estudio multicéntrico realizado en nueve países y que incluye 1,670 pacientes.

En un estudio reciente, realizado por Anaya en el 2008 en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), se observó que en el 16% de los pacientes con cáncer oral no existía el antecedente de consumo de tabaco, alcohol, o infección por VPH, por otro lado el 53% de los casos de cáncer oral con infección por VPH, no tenían historia de consumo de tabaco

y alcohol. En este estudio donde se utilizó PCR la prevalencia de VPH para los casos de cáncer oral fue de 43%, siendo los tipos VPH-16 y 18 los más frecuentes (55% y 18% respectivamente). Estos resultados coinciden con lo reportado en un estudio previo en el 2003 por la doctora Ibieta en donde utilizando el mismo método de PCR la prevalencia del VPH-16 fue de 42%.

Tabla V: Prevalencias de tumores de cavidad oral y bucofaringea positivos a VPH.

ESTUDIO	PAIS	METODO	FRECUENCIA	TIPO DE VPH
Zeuss et al 1991	Valencia	IHQ	0%	
Lawton et al 1002	Australia	PCR	12%	16,18,31,33
Matzow et al 1998	Noruega	PCR	0%	
Miguel et al 1998	Brasil	PCR	11%	16
Schwartz et al 1998	USA	PCR	67%	16,18,31,33,35
Smith et al 1998	USA	PCR	71%	16,18,33,58
Gillison et al 2000	USA	PCR	25%	16,18
Shima et al 2000	Japón	PCR	73%	16,18
Schuartz et al 2001	USA	PCR	15%	16
Ibieta et al 2003	México	PCR	42%	16%
Ritchie et al 2003	USA	PCR	21%	16,18,33
Dahlgren et al 2004	Suecia	PCR	11%	16,33,35
Kreimer et al 2005	Mundial	PCR	26%	16,18,31,33,35,45,51,52,56,58
Göran et al 2005	Suecia	PCR	36%	16,33,67,68,76
Koppikar et al 2005	India	PCR	31%	16,18,38
Hammarstedt et al 2006	Suecia	PCR	49 %	16,33,35,45
Lou et al 2007	Taiwán	PCR	21%	16,18,33,39,52,58,66,72
Pintos et al 2007	Canadá	PCR	19%	16,31,51,53,55,58
Anaya et al 2008	Mexico	PCR	43%	16,18,33

9.9 El VPH cómo factor de riesgo asociado a cáncer oral y bucofaríngeo

Datos epidemiológicos han mostrado una diferencia entre los casos de COyBF VPH positivos y negativos. Estos estudios han demostrado que los carcinomas con VPH negativos se encuentran asociados con el consumo de tabaco y alcohol, sin embargo, un estudio reciente de casos y controles reportó la fuerte asociación de VPH con COyBF en pacientes con y sin exposición a tabaco y alcohol. Por otro lado, la conducta sexual también se ha reportado como un factor de riesgo importante asociado con la presencia de VPH en COyBF, siendo el comportamiento sexual y el número de parejas sexuales uno de los principales factores de riesgo (RR 3.1; IC 95% 1.5-6.5), otro aspecto de tipo sexual que representa otra probable vía importante de infección por VPH es la práctica de relaciones orogenitales (RR 3.4 IC 95% 1.3-8.8). Estudios anteriores han demostrado una asociación entre tabaco, alcohol y conducta sexual con la presencia de COyBF.^{20, 40} Otro estudio reciente demostró que la conducta sexual y el uso de marihuana están asociados con la presencia CO y VPH-16 positivo, mientras que tabaco, alcohol y una deficiente higiene oral se asoció con VPH negativo. En un estudio de casos y controles con hombres en edad escolar, se ha descrito que el sexo oral y besar con la boca abierta, están asociados con el desarrollo de infecciones con VPH.^{20,41}

X. RECOMENDACIONES DE PREVENCIÓN

Evitar ciertos hábitos y dedicar una especial atención a algunos factores ayudan a prevenir el cáncer oral. Ésta es la lista de factores irritativos que es necesario vigilar:

- Consumo de tabaco y alcohol.
- Falta de higiene.
- Prótesis o piezas dentales que rozan o presionan excesivamente la mucosa.
- Fuentes de calor localizadas y constantes como la comida muy caliente, fumar en pipa, tener un cigarrillo en los labios durante mucho tiempo.
- Mantener una dieta pobre en pescado o en vitaminas A, C y E.
- Exponerse excesivamente a las radiaciones solares.

Los síntomas de alerta que conviene detectar en un autoexamen mensual, además de realizar visitas periódicas al dentista, son los siguientes:

- Hemorragias abundantes en la boca.
- Una dureza o tumoración en la zona de la boca o en el cuello, aunque sea de pequeño tamaño.
- Aparición de manchas blancas o rojas.
- Una llaga o úlcera en la boca durante más de 15 días.
- Retraso en la cicatrización después de una extracción.
- Molestias al tragar, masticar o hablar.
- Dolores o resequedad excesiva en la boca sin una explicación aparente.

XI. CONCLUSIONES

Hoy en día se asume que la causa del cáncer oral es multifactorial. Evidentemente, después de revisar la literatura y los trabajos realizados al respecto de ésta patología, podemos adjudicar cómo uno de los factores etiológicos extrínsecos el consumo del tabaco, frecuentemente asociado con el alcohol y microorganismos cómo el VPH.

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de cáncer de cavidad oral y bucofaríngeo en pacientes jóvenes, no fumadores y bebedores positivos a virus de papiloma humano; en donde la relación de género se ha visto reducida debido a la tendencia en aumento de las mujeres a factores de riesgo cómo el tabaquismo.

La mayoría de los cánceres orales presentan sitios de mayor incidencia como labio inferior, borde lateral de la lengua y piso de boca y el 90% de éstas neoplasias pertenecen al carcinoma de células escamosas. Aunque en México no represente un lugar importante en la lista de neoplasias malignas, el CCE representa el primer lugar de malignidades del Tracto Digestivo superior.

Tomar en cuenta la buena elaboración de la historia clínica resaltando los resultados positivos a las principales características demográficas, así como la correcta evaluación del examen clínico que nos permita detectar las zonas de mayor incidencia más propensas al desarrollo de las neoplasias.

Las personas de mas de 60 anos, muestran un riesgo incrementado relacionadas con la susceptibilidad de los tejidos y con factores extrínsecos como fumar, masticar tabaco, ingerir bebidas alcohólicas, y comidas muy

calientes y condimentadas, así como por la irritación por prótesis mal adaptadas.

El odontólogo debe de estar preparado para colaborar con la lucha contra el cáncer, ya que, un gran porcentaje de cánceres orales han sido vistos por odontólogos en la primera consulta, y es su responsabilidad la educación, la detección precoz, el diagnóstico y la remisión al especialista de pacientes con lesiones neoplásicas.

El cumplimiento de ésta responsabilidad por parte del odontólogo proporcionará una tasa de supervivencia mayor para nuestros pacientes y una marcada reducción en las tasas de morbilidad y mortalidad mundial.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Oswaldo Salaverry, **La etimología del cáncer y su curioso curso histórico** Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(1):137-41.
- 2.- Keil H. **The historical relationship between the concept of tumor and the ending -oma.** Bull Hist Med. 1950;24(4):352-77.
- 3.- Hipocrates. **Sobre las enfermedades de las mujeres.** Tratados Hipocráticos Vol IV. Madrid: Ed. Gredos; 1988.
- 4.- Raymond W. Ruddon, M.D., Ph. D. **Cancer Biology** Fourth Edition University of Michigan Medical School Ann Arbor, Michigan.
- 5.-Erik Efraín Sosa Durán, Francisco Mario García Rodríguez **Panorama Epidemiológico del cáncer en México** Unidad de Oncología. Hospital Juárez de México, SSA. Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S130-S132
- 6.- Wolfgang Bengel **Estudio diagnostico de las patologias de la mucosa oral** editorial Quintessence, Alemania, 2010, vol. 23, num.8.
- 7.- Carlos Navarro Vila **Cirugia Oral** Aran Ediciones 2008
- 8.- Norman K. Wood **Diagnostico diferencial de las lesiones orales y maxilofaciales** quinta edicion S.A Elsevier España 1998 pp 587-589
- 9.- David Grinspan **Enfermedades de la boca Semiologia, patologia, clinica y terapeutica de la mucosa bucal** Tomo IV editorial Mundi S.A.I.cyf pp 2812- 2816
- 10.- Sapp Philip et. al, **Patolog.a Oral y Maxilofacial Contemporánea,** Madrid España, Editorial Elsevier 2000.
- 11.-Sanchez J.D, Sicilla M.A, Capitán L.M, Labrot I. **Profundidad Tumoral en el carcinoma epidermoide lingual. Repercusiones diagnósticas.** Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac 2007; vol. 29 n. 1.
- 12.- García V, Bascones A. **Cáncer Oral: Puesta al día.** Av. Odontostomatol. 2009; vol. 25 n. 5.
- 13.- Barrios J, Vilas L, Córdova D, Barrios I. **Estudio Histológico de las Lesiones de la cavidad bucal en el quinquenio.** Archivo Medico de Camagüey 2007; vol. 11 n. 1.
- 14.- International Agency for Reserch on Cancer. **Globocan 2012** Estimated Cancer, Incidence, mortality and prevalence.
- 15.- Solidoro A. **Cancer en el siglo XXI.** Acta Med Per. 23(2) 2006 113
- 16.- Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., **Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México.** Experiencia de cinco años. Av. Odontostomatol 2009; vol. 25 n. 1.
- 17.- Mohar A, Frías-Mendivil, Súchel-Bernal L. **Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México.** Salud Publica Mex 1997;39:253-258
- 18.- Gallegos J.F. **El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención.** Medigraphic 2006; vol. 74, no. 4: 287-293.
- 19.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. (2011) **Global cancer statistics.** CA Cancer J Clin 61: 69–90.

-
-
- 20.- García M., González IC. y Granados M. **VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe**. *Cancerología* 2009; vol. 4: 181-191.
- 21.- Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. **Gaceta Mexicana de Oncología**, 2010; vol. 9 n. 3.
- 22.- Laura Tirado y Martin Granados, **Epidemiología y Etiología Del Cancer De Cabeza y El Cuello** *Cancerología* 2, 2007, pag 9-17
- 23.- INEGI, CONAPO. **Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica 2009. Panorama sociodemográfico de México**. Principales resultados, 2011. México: INEGI/CONAPO. 2011.
- 24.- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. **Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people a comprehensive literature review**. *Oral Oncol*. 2001;37:401-18.
- 25.- Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, Espinel-Bermúdez MC, Mould-Quevedo J, Gómez-Dantés H, de la Fuente-Hernández J, et al. **Hospital discharges for oral cancer in the Mexican Institute of Social Security, 1991-2000**. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46:101-8.
- 26.- Rizo et al. **Registro Hospitalario de Cancer : Compendio de Cancer 2000 – 2004 Instituto Nacional de Cancerología** 2 2007 : 203-287
- 27.- Gaitán Cepeda, Becerra, Quezada Rivera. **Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study**. Oral Pathology Laboratory, Postgraduate and Research Division, Dental School, National Autonomous University of México. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jan 1;16 (1):e1-5.
- 28.- Gallegos J.F. **El cancer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevencion**. *Medigraphic* 2006; vol 74, num. 4: 287-293.
- 29.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, et al. **Global cancer statistics**. *CA Cancer J Clin* 2011 61: 69–90 1212121211212
- 30.- Sosa Durán, García Rodríguez. **Panorama Epidemiológico del Cancer Bucal en Mexico**. Unidad de Oncología. Hospital Juárez de México, SSA. Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S130-S132
- 31.- Gallegos J.F, **Lesiones neoplásicas de la cavidad bucal: detección y diagnóstico oportuno**. *Medigraphic* 2008; vol. 76 n. 3: 197-198.
- 32.- Petersen PE. **Oral cancer prevention and control the approach of the World Health Organization**. *Oral Oncol* 2009;45:454-60.
- 33.- Nachón García M. Garcia Rivera M.E **Smoking and oral cancer: A theoretical review**. *Rev Med UV*, Enero - Junio 2010
- 34.- Regezi J.A, Sciubba.J **Oral Pathology : Clinical – Pathologic** .W.B SaundersCompany
- 35.- Grossman D, Leffel DJ. **The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: new understanding**. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1263-1270
- 36.- Sirena G, Videla S, Herranz P, Corzo J. **Virus del papiloma humano y virus de inmunodeficiencia humana/sida**. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*, 2006; 24 8 supl. 40-7.

-
-
- 37.- Lizano Soberón, Carrillo García. **Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis.**
- 38.- Revista Médica del IMSS. **Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal.** 2006; 44 (2): 147-153.
- 39.- Serena E, Bologna RE, Nevarez A, Rocha A. **Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aerodigestivas Superiores.** Int. J. Odontostomat 2011; vol. 5 no.1: 5-12.
- 40.- Howard M. **Oral Cancer And Its Assosiation with the human papilloma virus.** Facultad de odontología de la Universidad de Costa Rica.
- 41.- Gallegos F, Minauro G, A presa T, Arias H, Hernández M, Flores R, Reséndiz J, Hernández D, **Cáncer de lengua y virus del papiloma humano (VPH).** Medigraphic 2007; vol. 5 n. 3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE FIGURAS Y TABLAS

- Figura 1: http://ricardolococo46.blogspot.mx/2012_10_01_archive.html
- Figura 2: <http://www.scoliosisjournal.com/content/4/1/6/figure/F10?highres=y>
- Figura 3: <https://es.wikipedia.org/wiki/Galeno>
- Figura 4: https://es.wikipedia.org/wiki/Edad_Media
- Figura5:
<http://www.nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/1946/muller>
- Figura 6: <http://www.biography.com/people/rudolf-virchow-9519219>
- Figura 7: https://en.wikipedia.org/wiki/Victor_Andr%C3%A9_Cornil
- Figura 8: https://en.wikipedia.org/wiki/Georg_Perthes
- Figura 9: <http://famousirishscientists.weebly.com/denis-parsons-burkitt.html>
- Figura 10: https://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma_de_Burkitt
- Figura 11: <http://www.historiadelamedicina.org/papanicolau.htm>
- Figura 12: <http://www.bioinfo.org.cn/book/Great%20Experments/great25.htm>
- Figura13:
http://www.salk.edu/news/pressrelease_details.php?press_id=2042
- Figura 14: https://en.wikipedia.org/wiki/Harald_zur_Hausen
- Figura 15: Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., **Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años.** Av. Odontoestomatol 2009; vol. 25 n. 1.
- Figura 16: Sapp Philip et. al, **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea,** Madrid España, Editorial Elsevier 2000.
- Figura 17: García V, Bascones A. **Cáncer Oral: Puesta al día.** Av. Odontoestomatol. 2009; vol. 25 n. 5. ANT 30
- Tabla I:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/323_IMSS_10_Ca_epidermoide_cav_oral/GRR_IMSS_323_10.pdf

Tablall:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/323_IMSS

Figura 18: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-estadificacion-del-cancer-celulas-renales-90038345>

Figura 19: International Agency for Reserch on Cancer. **Globocan 2012** Estimated Cancer, Incidence, mortality and prevalence.

Figura 20: International Agency for Reserch on Cancer. **Globocan 2012** Estimated Cancer, Incidence, mortality and prevalence.

Figura 21: International Agency for Reserch on Cancer. **Globocan 2012** Estimated Cancer, Incidence, mortality and prevalence.

Figura 22: Sapp Philip et. al, **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea**, Madrid España, Editorial Elsevier 2000.

Tabla III: Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, Point D, Rodriguez J. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: is there something new? J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:1914-20.

TablaIV: Tomado de Rizo et al, Cancerología 2 (2007): 203-287

Figura 23: Zaldívar, L. L. G., Molina F. M., Sosa F. C. F., Ávila M. J., Lloret R. M., Román L. M., Vega M. G. **Cáncer cervicouterino y virus de papiloma humano**, Rev. Chil. Obstet. Ginecol. 2012. 77, 315-321

Tabla V: García M., González IC. y Granados M. **VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe**. Cancerología 2009; vol. 4: 181-191.