



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Departamento de Dermatología, Estomatología,  
Radiología y Medicina Física**

## **Análisis Epidemiológico del Carcinoma de Suelo de la Boca en la Región de Murcia**

**D<sup>a</sup>. María Gabriela Cortez Lede  
2013**





**UNIVERSIDAD DE  
MURCIA**



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Facultad de medicina y Odontología

**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,  
ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**

**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO  
DEL CARCINOMA DE SUELO DE  
BOCA EN LA REGIÓN DE MURCIA**

**TESIS DOCTORAL**

*MARÍA GABRIELA CORTEZ LEDE*

*DIRECTORES*

Dr. José Luis Calvo Guirado  
Dra. María Piedad Ramírez Fernández  
Dr. Tomás Palazón Tovar

2013



A mi madre, mi padre y Phil. Cuyo amor, dedicación, ejemplo y muchos sacrificios han hecho posible mi educación y la persona que soy actualmente. Me es imprescindible demostrar mi amor , cariño y agradecimiento.

A Jose Miguel Maldonado, por ser mi amor, mi compañero en la vida, mi guía y mi mundo. Por su comprensión y ayuda en los interminables momentos en que no le he prestado la atención que me hubiera gustado por haberlos dedicado a este trabajo.

A Zoe, mi hija, que aunque todavía está en mi vientre, ha compartido conmigo la realización de esta Tesis. Puedo afirmar que hemos hecho todo el trabajo juntas.



## **Agradecimientos:**

Al Dr. José Luis Calvo Guirado, Profesor Titular de Odontología, por aceptar la dirección de este trabajo de investigación y apoyo para la realización del mismo.

A la Dra. Piedad Ramirez Fernandez, Profesora Colaboradora de Odontología, por aceptar la co-dirección de este trabajo y por su continuada orientación, asesoramiento, estímulo y apoyo para la realización del mismo, así como su gran amistad.

Al Dr. Tomás Palazón Tovar, jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por aceptar la co-dirección de este trabajo, por darme la oportunidad de aprender a investigar, por su inestimable ayuda en la redacción del texto, por el tiempo y paciencia dedicados tanto a este trabajo como a mi formación quirúrgica.

Al Dr. Vicente María Bosch Giménez, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Murcia y Jefe de Sección de Neonatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por su gran colaboración en la realización de la tesis, expresada en el diseño, en el análisis e interpretación de los resultados y en la resolución de todas las dudas que se me planteaban.

A los Dres. Maria Angeles Rodriguez Gonzalez y Victor Villanueva San Vicente, jefes de Servicio y Sección respectivamente de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por su amistad, por su gran trabajo a lo largo de los años con los pacientes oncológicos, por su apoyo y supervisión en mi formación como cirujano y por permitirme realizar el estudio con los datos del trabajo realizado por ellos y por todos mis compañeros del Servicio durante los últimos 20 años.



A la Dra. Virginia Pérez Fernández, Profesora Ayudante Doctora del área Pediatría de la Universidad de Murcia, por su especial ayuda en la realización del análisis estadístico de supervivencia y la regresión de Cox.

A los Dres. Enrique Martínez Barba, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, e Inmaculada Vidal-Abarca Gutierrez, residente del mismo, por su inestimable colaboración en la toma de datos anatomopatológicos y material fotográfico.

Al Servicio de Codificación del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por permitirme trabajar con las historias clínicas de los pacientes.

A los Dres. Sebastián Méndez Trujillo y Dr. Antonio Vidal Torres, anteriores jefes del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por servirme de guías y ejemplos a seguir durante mi época de residente en el Servicio. Bajo su dirección realicé la especialidad, y con su ayuda aprendí las técnicas quirúrgicas y el manejo hospitalario de los pacientes con cáncer oral.

A los compañeros de staff del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del mencionado Hospital, Dres. M<sup>a</sup> Dolores Amorós García, Jordi Olcina Rodríguez, Pedro Mazón Sánchez, M<sup>a</sup> Jose García Mateos, Daniel Segarra Fenoll, Mar Gonzálvez García, Ekaitz Valle Rodríguez, y a los residentes Pablo Veiga San Román, Marta Vallés Bergadá, Felipe Pinzón Rodríguez, Rocío Camacho Rivas y María González Sumillero, que han llevado a cabo el tratamiento de estos pacientes, contribuyendo al elevado nivel asistencial que ofrece y al gran prestigio a nivel nacional del que goza, y del que todos nos sentimos tan orgullosos.





Al personal auxiliar del Servicio, la Administrativa Paula Cascales Garcia, las enfermeras Plácida Alemán Clares, Teresa Ruíz Martínez, Carmen Lara Aparicio Lola Martínez Vicente y Toñi Gil Melgarejo, y las auxiliares de la Consulta Mari Carmen Rocamora Martinez y Fina González Sanchez, por su compañerismo, por su amistad, por hacer del trabajo una alegría y porque todos se ven reflejados en el trabajo de esta tesis.



# INDICE

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I.INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                         | <b>1.</b> |
| I.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL SUELO DE LA BOCA.....                                               | 3.        |
| I.1.1. Límites.....                                                                                | 3.        |
| I.1.2. Divisiones topográficas y contenido de la cavidad oral.....                                 | 3.        |
| I.1.3. Anatomía del suelo de la boca.....                                                          | 5.        |
| I.1.4. Histología del suelo de la boca.....                                                        | 14.       |
| I.2. EL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL, CON ESPECIAL INTERÉS EN<br>EL CARCINOMA DEL SUELO DE BOCA.....  | 20.       |
| I.2.1. Antecedentes históricos del cáncer de la cavidad oral.....                                  | 20.       |
| I.2.2. Epidemiología.....                                                                          | 24.       |
| I.2.3. Etiopatogenia.....                                                                          | 29.       |
| I.2.4. Clínica.....                                                                                | 38.       |
| I.2.5. Diagnóstico precoz.....                                                                     | 41.       |
| I.2.6. Diagnóstico.....                                                                            | 43.       |
| I.2.7. Anatomía patológica.....                                                                    | 63.       |
| I.2.8. Manejo del paciente y tratamiento.....                                                      | 71.       |
| I.2.9. Pronóstico.....                                                                             | 115.      |
| I.2.10. Seguimiento.....                                                                           | 121.      |
| I.2.11. Recidivas, metástasis y segundos primarios.....                                            | 124.      |
| I.2.12. Complicaciones.....                                                                        | 137.      |
| I.2.13. Calidad de vida.....                                                                       | 149.      |
| I.2.14. Cuidados paliativos.....                                                                   | 154.      |
| I.3. ESTUDIOS REALIZADOS EN ESPAÑA Y EN LA REGIÓN DE<br>MURCIA DEL CÁNCER DE SUELO DE LA BOCA..... | 161.      |



## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....167.**

II.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....169.

II.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....170.

## **III. MATERIAL Y MÉTODO.....173.**

III.1. POBLACIÓN Y MUESTRA ESTUDIADA.....175.

III.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....176.

III.2.1. Criterios de Inclusión.....176.

III.2.2. Criterios de Exclusión.....177.

III.3. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.....178.

III.3.1. Datos de filiación del paciente.....178.

III.3.2. Antecedentes clínicos.....181.

III.3.3. Datos sobre el tumor y el estadio general del paciente.....183.

III.3.4. Tratamiento.....188.

III.3.5. Cirugía secundaria, persistencia-recidiva, metástasis y/o otra neoplasia.....202.

III.3.6. Estatus del paciente.....213.

III.4. ASPECTOS ÉTICOS.....214.

III.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.....214.

## **IV. RESULTADOS.....217.**

IV.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO.....219.

IV.1.1. Características generales de la población.....219.

IV.1.2. Datos epidemiológicos de la muestra.....220.

IV.1.3. Diagnóstico.....227.



|                                                                                                      |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| IV.1.4. Tratamiento quirúrgico.....                                                                  | 231.            |
| IV.1.5. Complicaciones postquirúrgicas.....                                                          | 237.            |
| IV.1.6. Histopatología definitiva.....                                                               | 238.            |
| IV.1.7. Estadiaje tumoral postquirúrgico.....                                                        | 251             |
| IV.1.8. Tratamiento coadyuvante.....                                                                 | 251.            |
| IV.1.9. Evolución.....                                                                               | 253.            |
| IV.1.10. Estatus.....                                                                                | 260.            |
| <br>IV.2. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO ANALÍTICO BÁSICO.....                                               | <br>261.        |
| IV.2.1. Edad y antecedentes personales.....                                                          | 261.            |
| IV.2.2. Diagnóstico.....                                                                             | 270.            |
| IV.2.3. Tratamiento quirúrgico.....                                                                  | 272.            |
| IV.2.4. Histopatología definitiva.....                                                               | 284.            |
| IV.2.5. Estadio postquirúrgico.....                                                                  | 299.            |
| IV.2.6. Tratamiento coadyuvante.....                                                                 | 301.            |
| IV.2.7. Evolución.....                                                                               | 310.            |
| IV.2.8. Estatus.....                                                                                 | 318.            |
| <br>IV.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....                                                             | <br>321.        |
| IV.3.1. Supervivencia.....                                                                           | 321.            |
| IV.3.2. Supervivencia específica por enfermedad según las variables<br>analizadas. Kaplan-Meier..... | 324.            |
| <br>IV.4. ESTUDIO MULTIVARIANTE: REGRESIÓN DE COX.....                                               | <br>358.        |
| <br><b>V. DISCUSIÓN.....</b>                                                                         | <br><b>363.</b> |
| V.1. SOBRE LA METODOLOGÍA.....                                                                       | 365.            |





|                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| V.2. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN<br>A ESTUDIO..... | 366. |
| V.3. SOBRE EL TUMOR Y EL TRATAMIENTO.....                                  | 369. |
| V.4. SOBRE EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.....                               | 373. |
| V.5. SOBRE LA EVOLUCIÓN.....                                               | 382. |

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b> | <b>391.</b> |
|------------------------------|-------------|

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| <b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b> | <b>397.</b> |
|-------------------------------|-------------|

# ACRÓNIMOS.

ACV: Accidente cerebrovascular.

ADN: Acido desoxirribonucleico.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ALT: Anterolateral.

A.P: Anatomía Patológica.

ARN: Acido ribonucleico.

C: Colgajo.

Ca: Carcinoma.

C.E: Carcinoma epidermoide.

C.E.B.D: Carcinoma epidermoide bien diferenciado.

C.E.F: Carcinoma epidermoide de tipo fusocelular.

C.E.M.D: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.

C.E.P.D: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.

cGy: Centigray.

Cig: Cigarrillos.

3D-CRT: Radioterapia conformada tridimensional.

D.L: Displasia leve.

D.M: Diabetes Mellitus.

D.S-C.I.S: Displasia severa-Carcinoma in situ.

Dr: Doctor.

DT: Desviación típica.

ECO-Doppler: Ecografia doppler.

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Enf: Enfermedad.

EPOC: Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica.

ET: Error típico.

HED: Dosis eritema en la piel.

HPV: Virus del papiloma humano.

HTA: Hipertensión arterial.

IC95 %: Intervalo de confianza al 95 %.

IGRT: Radioterapia guiada por imagen.

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

MV: Injerto microvascularizado.

IPL: Injerto de piel libre.

N.M: No malignidad.

ORN: Osteorradionecrosis.

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

PCNA: Anticuerpos anti antígeno nuclear de células proliferantes.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

RER: Retículo endoplasmático rugoso.

Res.correg.: Residuos corregidos o tipificados corregidos.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RR: Riesgo relativo.

SUV: Valores de captación estándar.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Tis: T in situ.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

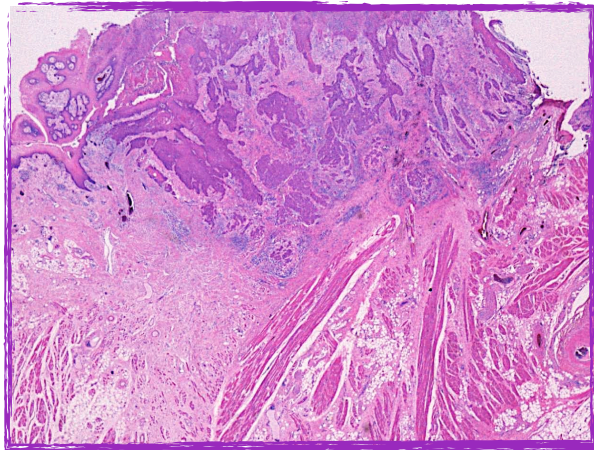
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: Virus del papiloma humano.



# I. INTRODUCCIÓN

---





## **I.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL SUELO DE LA BOCA**

La cavidad oral o boca es una cavidad irregular que está situada entre el macizo óseo facial superior y la mandíbula. Es la primera parte del tubo digestivo y es el lugar donde se localiza el sentido del gusto. También participa de forma importante en la fonación y la articulación de los sonidos. Se comunica por el exterior por medio de un orificio, normalmente cerrado, el orificio bucal, circunscrito por los labios; y por detrás se abre a la faringe por otro orificio, siempre abierto, el istmo de las fauces. Está recubierta en su totalidad por una mucosa que se continúa hacia atrás con la mucosa faríngea.

### **I.1.1. LIMITES**

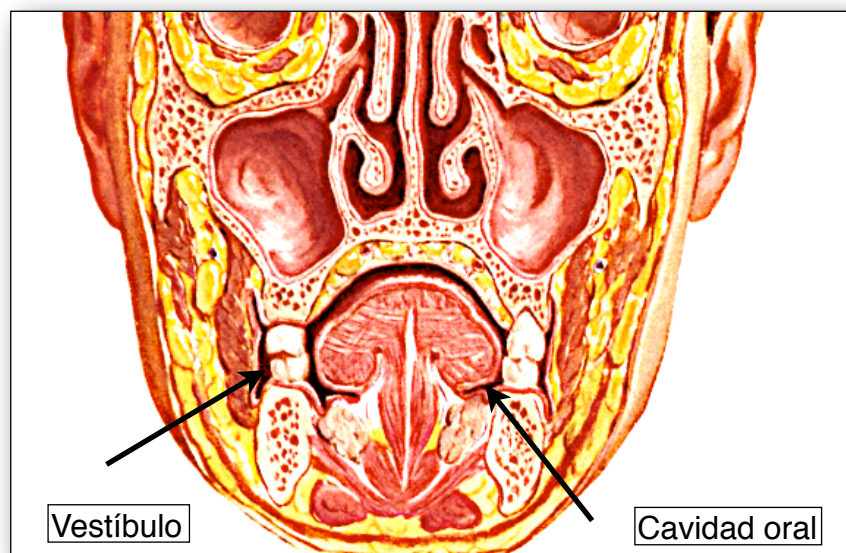
- *Hacia adelante:* los labios y la región labial.
- *Lateralmente:* por los elementos de la región geniana.
- *Hacia arriba:* por la bóveda del paladar que la separa de las fosas nasales, en la parte posterior se prolonga por el velo del paladar o paladar blando que posee unos pilares anteriores y posteriores que rodean a la región amigdalina y discurren hacia abajo hasta implantarse en la pared faríngea.
- *Hacia abajo:* Por el músculo milohioideo, que constituye el suelo de la boca y separa esta región de la región suprahioidea <sup>1</sup>.

### **I.1.2. DIVISIONES TOPOGRÁFICAS Y CONTENIDO DE LA CAVIDAD ORAL**

La cavidad bucal está dividida en dos partes por las arcadas dentarias (Figura 1):

- *Vestíbulo de la boca:* Espacio virtual que se encuentra por fuera de las arcadas dentarias, en reposo tiene forma de herradura con su concavidad posterior.
- *Cavidad oral o bucal propiamente dicha:* Se encuentra por dentro de las arcadas dentarias; es una cavidad virtual en reposo, con forma ovoidea, que mide 7 cm de longitud, 4 cm de ancho y 2,5 cm de alto aproximadamente; y su mayor parte está ocupada por la lengua.

El vestíbulo y la cavidad oral están comunicados por los espacios interdentarios y en la parte más posterior por el espacio retrodentario o retromolar.



*Figura 1. Corte frontal de la cara que pasa por el segundo molar.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson. 2001. p. 45-56.*

La cavidad oral se puede dividir en distintas regiones, que son:

- La región labial.
- La región geniana.



- La región palatina.
- La región del *suelo de la boca o región sublingual*.
- La región gingivodentaria
- La región amigdalina.

A continuación, se describe la anatomía del suelo de la boca, que es la zona a estudio.

### **I.1.3. ANATOMÍA DEL SUELO DE LA BOCA**

El suelo de la boca es una región impar y mediana, con forma de herradura, que se sitúa por encima y delante del hueso hioides, en la concavidad de la mandíbula y por delante del segmento anterior de la parte fija de la mandíbula.

Contiene a las glándulas salivales sublinguales, los conductos de Warthon, y elementos vasculares y nerviosos. Deriva del segmento anterior del segundo, tercer y cuarto arco branquial.

#### **I.1.3.a. GENERALIDADES.**

En la parte anterior, en la línea media, la región del suelo de la boca está dividida por un tabique sagital formado por los músculos genioglosos y geniohioideos en dos espacios laterales: las celdas o fosas sublinguales.

Es un espacio celular que de forma esquemática se divide en 4 paredes:

- Pared inferior: Muscular.
- Pared anteroexterna: Ósea.
- Pared posterointerna: Lingual.

- Pared superior: Mucosa.

Contiene elementos glandulares, vasculares y nerviosos.

### **I.1.3.b. PAREDES.**

#### ***Pared Inferior.***

##### *Músculo Milohioideo*

Es un músculo par, aplanado, que se une en la línea media formando un tabique sólido entre el hueso hioides y la mandíbula. Se inserta en la línea milohioidea de la cara lingual de la mandíbula; y termina con las fibras más anteriores uniéndose entre sí en la línea media para formar el rafe mediano, y con las más posteriores en la cara anterior del cuerpo del hueso hioides.

Es un músculo depresor de la mandíbula y elevador del hueso hioides, cuando se contraen de forma simultánea elevan la lengua y la sitúan contra el paladar. Forman parte del primer tiempo de la deglución y contribuyen en la emisión de sonidos agudos.

#### ***Pared Anteroexterna.***

##### *Mandíbula.*

La pared anteroexterna esta formada en su totalidad por la cara posterior o lingual del cuerpo mandibular, que es cóncava hacia atrás y en la línea media se observan cuatro apófisis (las Apófisis Geni) donde se insertan los músculos genioglosos (en las superiores) y los geniohioideos (en las inferiores). La línea oblicua interna o línea milohioidea nace de la apófisis geni y va en dirección

supero-posterior hasta la base de la rama ascendente de la mandíbula, donde se inserta el músculo milohioideo. Por encima de la línea milohioidea se encuentra la fosita sublingual y por detrás la inserción del ligamento pterigomaxilar.

### ***Pared Posterointerna.***

#### *Músculo geniogloso.*

Músculo más anterior y más profundo, se extiende en forma de abanico desde la apófisis geni superior hasta el borde superior del hueso hioides, la cara dorsal y punta de la lengua. Está inervado por el Nervio Hipogloso, y desciende la lengua y la coloca sobre el suelo de la boca. Las fibras anteriores elongan la lengua hacia abajo y hacia atrás, y las posteriores traccionan del hueso hioides hacia arriba y adelante.

#### *Músculo lingual inferior o longitudinal inferior.*

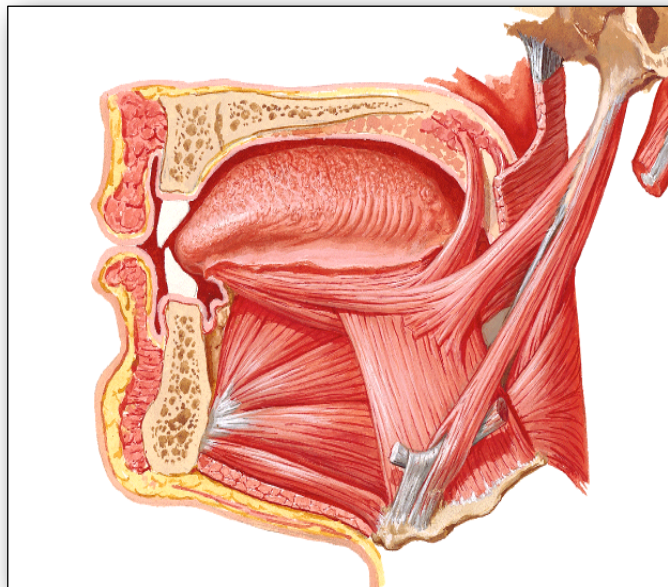
Situado por fuera del geniogloso, se extiende desde el asta menor del hioides hasta la punta de la lengua, está inervado por el Nervio Hipogloso y su acción es depresor y retractor lingual (Figura 2).

#### *Músculo hiogloso.*

Está situado más hacia afuera y posterior, se origina en el borde superior del cuerpo del hioides (fascículo basiogloso), en el asta menor (fascículo condrogloso) y sobre el borde superior del asta mayor (fascículo ceratogloso). Forma una lámina cuadrilátera que asciende de manera oblicua hacia arriba, adelante y ligeramente adentro, se entrecruza con el geniogloso y el estilogloso para terminar sobre el septum lingual o expandirse en el espesor de la lengua. Está inervado por el Nervio Hipogloso, descendiendo y retrayendo la lengua cuando se contrae <sup>2</sup>.

Dada la situación de los tres músculos se forman dos hiatos:

- Un hiato externo: Entre el hiogloso y el milohioideo que comunica el suelo de la boca con la celda submaxilar.
- Un hiato más interno: Entre la cara profunda del hiogloso y el lingual inferior, que deja pasar los elementos que se dirigen de la celda submaxilar al suelo de la boca y el nervio lingual.



*Figura 2. Corte sagital. Musculatura de la lengua.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

### ***Pared Superior.***

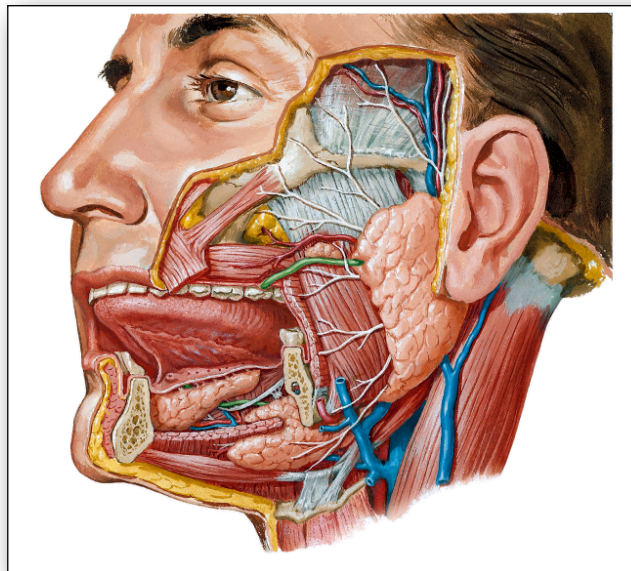
Es la de más fácil examen y está constituida por la mucosa bucal que se origina en el reborde gingival y se continua hasta llegar a la parte móvil lingual. En la línea media se encuentra el frenillo lingual que es un repliegue sagital que va desde el borde alveolar a la cara inferior de la lengua. A ambos lados del

mismo se encuentran los conductos de Warthon o conductos excretores de la glándula submaxilar.

Hacia afuera y hacia atrás se abren los conductos excretores de la glándula sublingual denominados Conductos de Walther y de Rivinus, son difícilmente apreciables a simple vista. Entre estos orificios y la arcadas dentarias la mucosa se eleva por la existencia de la glándula sublingual y forma la eminencia sublingual (Figura 3).

### I.1.3.c. CONTENIDO.

Está constituido por un tabique en la línea media, que es muscular y separa dos espacios laterales, las celdas sublinguales; donde se encuentran la glándula sublingual, la prolongación anterior de la glándula submaxilar, el conducto de Warthon, elementos vasculares y nerviosos, todo ello inmerso en un tejido celular laxo.



*Figura 3. Visión de las glándulas salivares mayores y sus relaciones.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

### ***Tabique mediano.***

Está formado por el músculo geniogloso y por el geniohioideo, que está por debajo del anterior, se inserta en las apófisis geni inferiores y termina en la cara anterior del cuerpo del hioides. Está innervado por el Nervio Geniohioideo que es rama del Nervio Hipogloso y su función es deprimir la mandíbula y elevar el hueso hioides.

### ***Celdas Sublinguales y su contenido.***

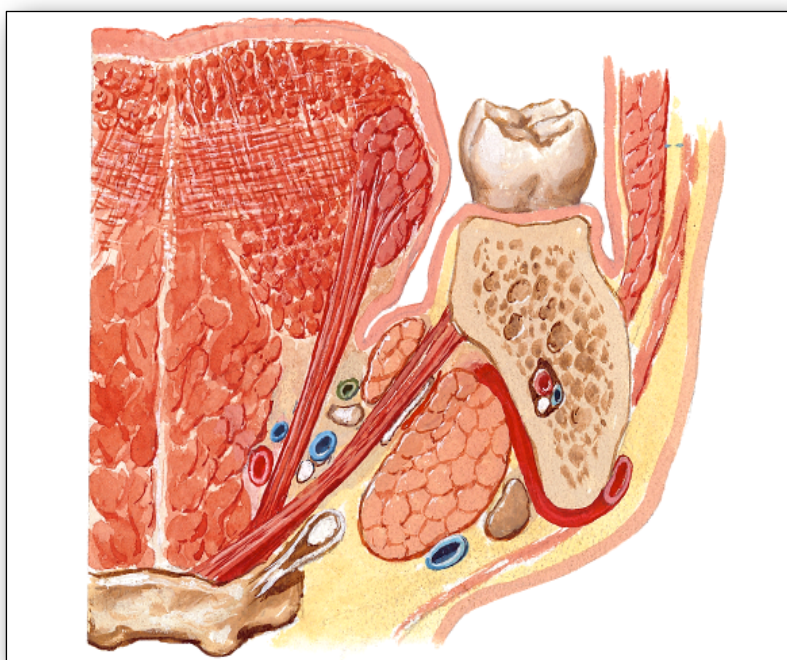
#### *Glándula sublingual.*

Pertenece a las glándulas salivales mayores, y es la más pequeña de las tres, tiene forma ovoidea, mide dos o tres centímetros de longitud por un centímetro de altura y seis a ocho milímetros de espesor. Esta formada por numerosas glándulas yuxtapuestas de tipo mixto con predominio mucoso y drena a través de multitud de canaliculos excretores que se abren a la mucosa del suelo de la boca. Puede estar acompañada de restos embrionarios que darán lugar a ránulas congénitas.

#### *Prolongación anterior de la glándula submaxilar y conducto de Warthon.*

La glándula submaxilar proyecta una zona a nivel del borde posterior del milohioideo que penetra en el suelo de la boca y se insinúa entre la cara externa del hiogloso y el milohioideo. Está acompañada en su cara interna por el conducto de Warthon que es el conducto excretor de la misma.

El conducto tiene unas dimensiones de cinco centímetros por un diámetro de dos milímetros, cruza el nervio lingual, al principio se encuentra por fuera del nervio y luego pasa hacia dentro, y toma una dirección ascendente para abrirse al ostium umbilicale (Figura 4).

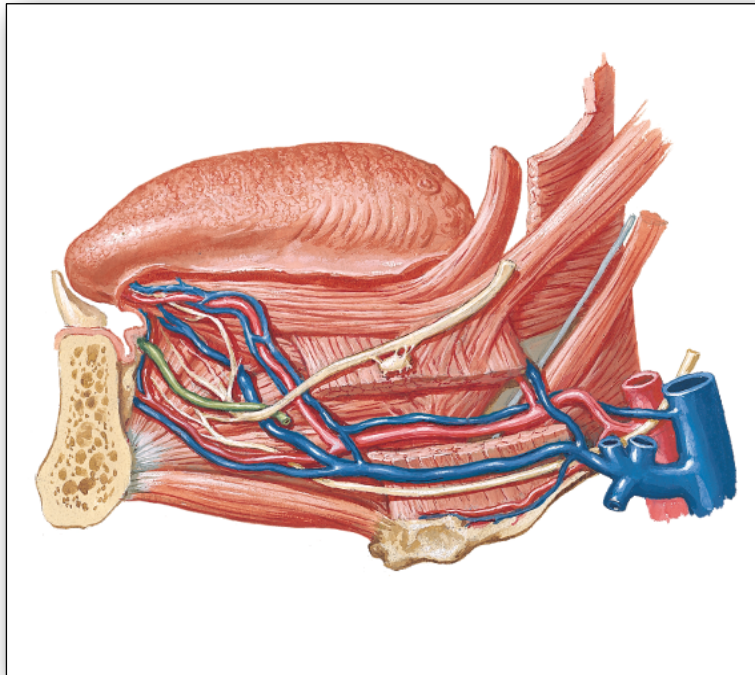


*Figura 4. Corte coronal por detrás del 1<sup>er</sup> diente molar (visión anterior), que muestra los lechos de las glándulas sublingual y submandibular.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

#### *Arteria sublingual.*

Irriga toda la zona y es rama terminal de la Arteria Lingual, nace en la parte posterior, a nivel de la cara profunda del hiogloso, en el hiato interno que está situado entre este músculo y el lingual inferior. Va de atrás hacia adelante por encima del conducto de Warthon, sobre la cara externa del músculo geniogloso y se ramifica en la cara profunda de la mucosa. Sufre constantes anastomosis con la Arteria submentoniana que es rama de la Arteria facial a través del Músculo Milohioideo (Figura 5).



*Figura 5. Visión lateral de la vascularización lingual.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

### *Venas Sublinguales.*

Van paralelas a las arterias atravesando el hiato muscular interno y desembocan en las venas linguales.

### *Nervios.*

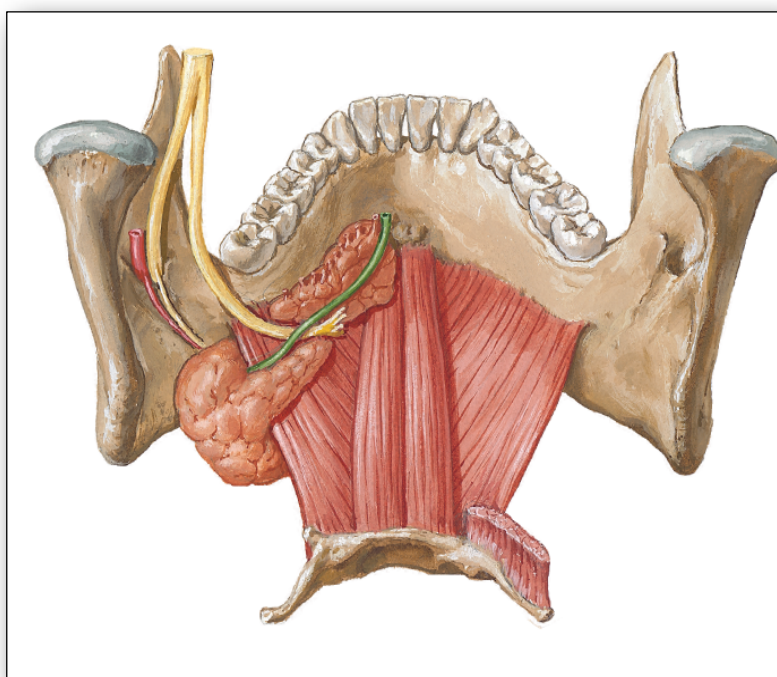
#### *Nervio hipogloso mayor (XII).*

Aparece en el suelo de la boca por sus ramificaciones terminales que corren sobre el hiogloso. Se anastomosa con el Nervio lingual.



### *Nervio Lingual.*

Es la rama terminal del nervio maxilar inferior, e inerva la mucosa de la parte anterior de la lengua. Da lugar al Nervio Sublingual que se ramifica en la cara externa de la glándula sublingual (Figura 6) <sup>1</sup>.

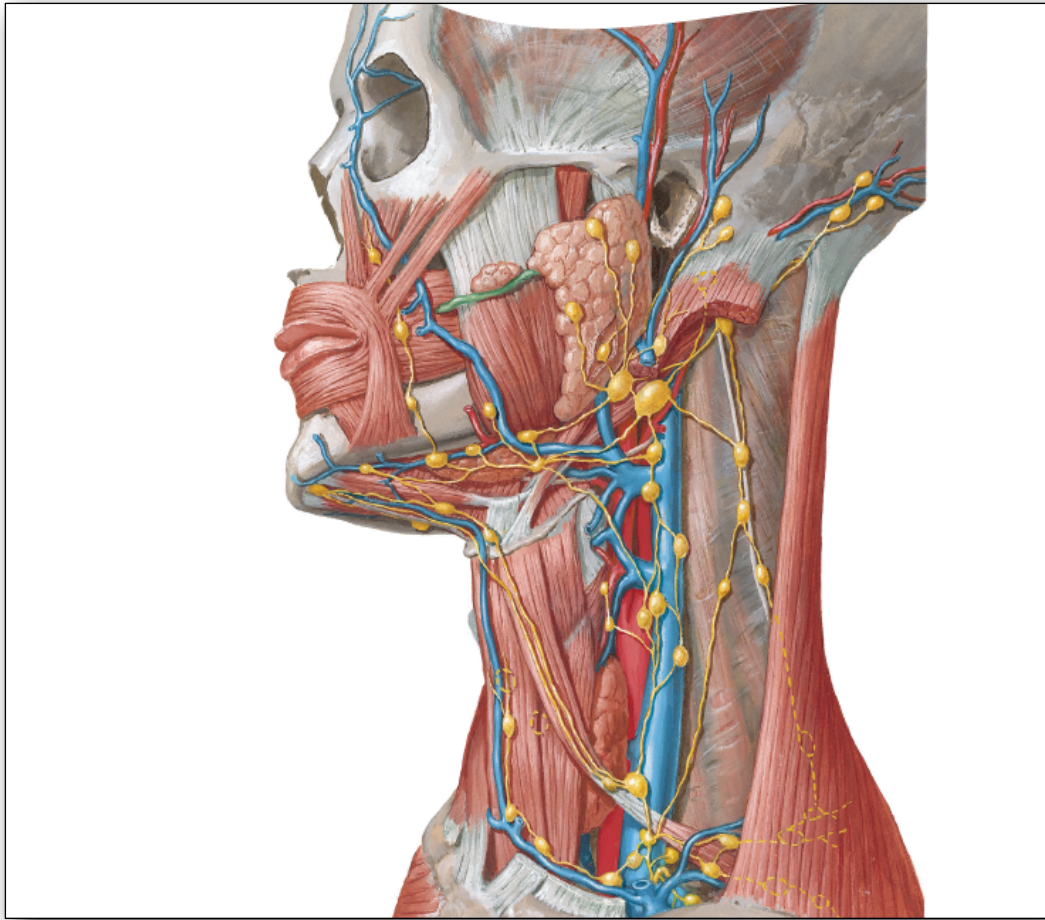


*Figura 6: Suelo de boca. Visión posterosuperior.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

### *Vasos Linfáticos.*

Los vasos linfáticos forman numerosos troncos que drenan los ganglios linfáticos de la lengua y se dirigen hacia atrás, a los linfáticos y ganglios de la celda submaxilar a través del hiato muscular interno, y hacia adelante a través del milohioideo a los ganglios submentonianos (Figura 7).



*Figura 7. Vasos y ganglios linfáticos cervicales.*

*Fuente: Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson; 2001; 45-56.*

#### **I.1.4. HISTOLOGÍA DEL SUELO DE LA BOCA**

La cavidad oral es una estructura que se encuentra comunicada con el exterior, por lo que está recubierta por una membrana mucosa de recubrimiento de superficie húmeda.

Esta humedad la proporcionan tanto las glándulas salivales principales como las accesorias, y es fundamental para el mantenimiento de la estructura normal de la misma.

La mucosa del suelo de la boca es muy delgada y está laxamente adherida a los tejidos subyacentes, con el fin de permitir la libre movilidad de la lengua.

Posee un epitelio de recubrimiento plano estratificado no queratinizado. El tejido conectivo posee cortas papilas del corion, está muy vascularizado y las fibras elásticas son abundantes. La capa submucosa está presente y posee gran cantidad de adipocitos. En esta zona desembocan los conductos excretores de las glándulas salivales sublinguales.

#### **I.1.4.a. Epitelio plano estratificado no queratinizado o mucosa de revestimiento.**

Se diferencia del epitelio plano estratificado queratinizado porque no produce la capa superficial córnea y carece de estrato granuloso. Está formado por tres capas: basal, intermedia y superficial.

##### ***Capa basal.***

Presenta características similares a las del epitelio queratinizado, se constituye por una capa única de células de forma cúbica o cilíndrica. El núcleo es redondo u oval, y el citoplasma se observa intensamente basófilo por un alto contenido de RER y ribosomas. Estas células se unen entre ellas mediante desmosomas, uniones ocluyentes, y nexos o comunicantes, y a la membrana basal a través de hemidesmosomas.

En el estrato basal se encuentran también intercaladas entre los queratinocitos, células extrínsecas permanentes: los melanocitos, las células de Merkel y las células de Langerhans.

### ***Capa intermedia.***

Está compuesta por células poliédricas, con núcleo redondo y cromatina laxa. El citoplasma es levemente basófilo y presenta gránulos de glucógeno en su interior.

Las células no presentan aspecto espinoso y sus caras se encuentran interdigitadas con las vecinas, lo cual las hace aparecer mal delimitadas. Las superficies celulares se adosan más íntimamente que las células del epitelio cornificado.

### ***Capa superficial.***

Está constituida por células planas, nucleadas, sin cambios nucleares ni citoplasmáticos. El citoplasma se aprecia pálido o levemente basófilo. Las células más extremas se descaman de forma similar a las escamas córneas del epitelio queratinizado.

## **I.1.4.b. Membrana basal:**

Se encuentra entre el epitelio y el corion o lámina propia; tiene forma ondulada por la presencia de papilas del corion y crestas epiteliales, que facilitan la nutrición entre el epitelio avascular y el conectivo vascular. Es una banda acelular estrecha constituida por dos regiones: la lámina basal y la lámina reticular.

1. Lámina basal: Consta de dos estratos, la lámina lúcida y la lámina densa.
2. Lámina reticular: Está constituida por fibras en una matriz.

#### **I.1.4.c. Lámina propia o corion.**

Es una lámina de tejido conectivo de espesor variable, y confiere nutrición y sostén al epitelio, está compuesta por células (fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células cebadas y células plasmáticas), fibras y sustancia fundamental. En el suelo de la boca es laxo y está muy vascularizado.

A nivel del corion existe una rica inervación, con terminaciones nerviosas sensoriales que reciben información sobre la percepción de temperatura (termo-receptores), tacto y presión (mecano-receptores) y dolor (noci-receptores). Los receptores para la temperatura y el dolor son terminaciones nerviosas libres, que se ubican en el corion, bajo la lámina basal y entre las células epiteliales. Las vías aferentes del suelo de la boca provienen del nervio lingual, rama del nervio mandibular o V3, que a su vez es rama del trigémino.

#### **I.1.4.d. Submucosa.**

Es un tejido conectivo laxo, cuya función es unir la mucosa a los tejidos subyacentes, y nos podemos encontrar vasos, nervios, tejido adiposo y glándulas salivales.

#### **I.1.4.e. Población extrínseca permanente.**

##### ***Melanocitos.***

Son células claras con núcleo pequeño. Su forma es redondeada y presenta prolongaciones de tipo dendríticas. El citoplasma presenta abundantes gránulos de precursores de melanina y un desarrollado aparato de Golgi.

Estas células derivan del ectodermo de la cresta neural. Los gránulos formados inicialmente se denominan premelanosomas y carecen de melanina, posteriormente maduran y se transforman en gránulos densos que contienen melanina y se denominan melanosomas.

Estas células se apoyan sobre la membrana basal del epitelio, extendiendo sus prolongaciones entre los queratinocitos, sin establecer con ellos uniones desmosómicas. Existe alrededor de un melanocito por cada diez queratinocitos.

Mediante un proceso citocrino (semejante a la exocitosis) los melanosomas son transferidos a los queratinocitos, generando una pigmentación homogénea.

##### ***Células de Merkel.***

Estas células se localizan entre las células de la capa basal. A diferencia de los melanocitos, carecen de prolongaciones. La cara basal celular establece contacto con terminaciones nerviosas libres.

La célula de Merkel es clara y posee en el citoplasma, pequeños y escasos gránulos densos de sustancias neurotransmisoras. Su función es de tipo sensorial, adaptada para la percepción de estímulos táctiles de presión.

### ***Células de Langerhans.***

Estas células derivan del mesénquima embrionario y pertenecen al sistema monocítico mononuclear. Cumplen la función de procesar y presentar antígenos a los linfocitos T, iniciando una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que invaden el epitelio.

Presentan múltiples prolongaciones dendríticas y se ubican entre las células de la capa intermedia. En su interior presentan gránulos con forma de bastón llamados gránulos de Birbeck.

### **I.1.4.f. Población extrínseca transitoria.**

Está constituida por células migratorias que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio y son los granulocitos, los linfocitos y los monocitos, su función es defensiva.

## **I.2. EL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL, CON ESPECIAL INTERÉS EN EL CARCINOMA DE SUELO DE BOCA**

### **I.2.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DEL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL**

El cáncer oral no se describió de forma clara hasta el siglo XVII, aunque Moodie publicó tumores del cráneo y de la mandíbula en peruanos prehistóricos.

El abordaje terapéutico del cáncer en los dos primeros milenios fue determinado por Galeno (150 a. C), y lo explicaba como una enfermedad debida a uno de los cuatro humores del cuerpo, la “teoría de la bilis negra”.

En el siglo XVII el cáncer era considerado una condición poco común, debido principalmente a la baja esperanza de vida, y es en éste siglo cuando se realiza el gran descubrimiento del sistema linfático, siendo Descartes quien sustituye la teoría anterior por la teoría mecánica linfática que posteriormente dará lugar a los vaciamientos ganglionares, uno de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer.

Pero algunos médicos postularon teorías erróneas equiparando al cáncer con enfermedades contagiosas, y fue así como no se distinguían de úlceras crónicas provocadas por la tuberculosis o la sífilis y los pacientes eran excluidos de los hospitales.



Dentro de los agentes causales de la enfermedad al principio se asoció con la sífilis en un 50%, posteriormente el tabaco fue considerado una causa del cáncer por John Hill en 1761, aunque el tabaco era usado en pipas y principalmente por el sexo masculino. También se echó la culpa al tabaco de aumentar la ingesta alcohólica, aunque en esa época el agua se consideraba peligrosa, por lo que las bebidas alcohólicas eran las más utilizadas. El alcohol, otro de los agentes causales del cáncer de la cavidad oral, se conoce que fue creado a través del arte de la destilación por los árabes en el 800-900 a. C.

El tratamiento de los tumores de la cavidad oral era inicialmente quirúrgico, ya que se conocía la posibilidad de extirpar grandes cantidades de lengua sin alterar la función o provocar la muerte del paciente, en el 1700 Marchetti extirpo un cáncer de lengua con cauterización sin anestesia. En el 1800 se sustituyó la cauterización por el bisturí, aunque tanto los pacientes como los cirujanos tenían que ser muy valientes para realizar la cirugía sin anestesia y con el riesgo de una hemorragia incoercible, que se intentaba solucionar con hierro caliente, cáusticos o tintura de hierro. La ligadura vascular fue introducida por Louis en 1759 <sup>3</sup>.

En los comienzos de 1800, Sedillot describió la separación del labio inferior y de la mandíbula por la línea media, y Regnoli en 1838 usó un abordaje submental para alcanzar el suelo de la boca, Billroth removió un segmento mandibular para alcanzar la lengua y la orofaringe colocándola en su sitio posteriormente y fijándola con alambres.

Bernard von Langenbeck en 1875 realizó la resección de la rama de la mandíbula en continuidad con el tumor primario (Figura 8).

En 1847 fue utilizada por primera vez la anestesia en forma de éter y el cloroformo en 1849, aunque en los cánceres de la cavidad oral no se utilizaban

mucho por la lucha del “espacio” entre el cirujano y el anestesista. Posteriormente se solucionó el problema de la vía aérea cuando la cánula de Trendelenburg era utilizada a través del orificio de la traqueostomía.



*Figura 8. Bernard von Langenbeck.*

Roentgen en 1895 anuncia el descubrimiento de los rayos X. El mismo año Becquerel comunica el fenómeno de la radiactividad y en 1898 se descubre el radio por los Curie. Todo esto nos lleva al tratamiento de los tumores en la era moderna (1900-1990) con radioterapia, que pasó por cuatro fases. La primera fase entre 1900 y 1920 consistía en evaluar la efectividad de la radioterapia según la acción cáustica en la piel, por lo que se media en HED (Iniciales en alemán para “dosis de eritema en la piel”). La segunda fase se centró en la destrucción selectiva del tumor intentando preservar el tejido local, y se le dio importancia al tiempo, tipo de tumor, y longitud de onda. La tercera fase se centró en un plan preciso de tratamiento respetando las zonas anatómicas y la dosimetría. Y la cuarta fase apareció cuando se descubrieron todas las propiedades de la radiación y se volvió una ciencia más exacta <sup>3</sup>.

En la era moderna, Henry Butlin apreció una tasa de curación de un 5 % en 1883 en un 28 % en sus pacientes, y observó que en un 30-40 % de los pacientes que habían sido tratados correctamente de tumores primarios habían recaído por metástasis ganglionares; fue quien describió el vaciamiento del triángulo anterior cervical. Crile en 1906 publicó su descripción del vaciamiento cervical radical. Se realizaban las intervenciones en dos tiempos para evitar la contaminación del cuello por la cavidad oral, aunque esto no evitaba las sepsis y las hemorragias secundarias. Todo esto derivó en un mayor uso de la radioterapia.

En el campo de la anestesia se mejoró por el uso del pentotal y la reducción de las probabilidades de aspiración. En 1930 el uso de las sulfonamidas y en 1940 la penicilina disminuyeron el riesgo de infección con lo que Martin reintrodujo la cirugía comando (lesión más vaciamiento cervical en la misma intervención).

Como resultado directo de la Segunda Guerra Mundial, el interés en los procedimientos reconstructivos aumentó y fueron de la mano con el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello; así Esser, Egerton, McGregor y Millard fueron los promotores de los colgajos regionales. En la última mitad de siglo se consiguieron mejoras con relación a la reconstrucción de los defectos creados mediante los colgajos microvascularizados y los implantes dentales osteointegrados, mejorando la estética del paciente.

Actualmente la norma es el tratamiento multidisciplinar usando la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia para intentar los mejores resultados tanto estéticos como funcionales y en especial en la supervivencia de los pacientes.

## **I.2.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en la población general y la primera entre los 15 y los 65 años <sup>4</sup>.

En la Región de Murcia, el cáncer constituye el 27 % del total de fallecimientos en hombres y el 18,5 % en mujeres, creciendo anualmente en los hombres en un 3 % <sup>5</sup>.

En la región de Murcia entre 1997 y 1998 un 60 % de los tumores aparecieron en hombres y el resto en mujeres. Las localizaciones más frecuentes para estos fueron en pulmón, próstata, vejiga, colon, recto, laringe y estómago; en las mujeres en colon, cuerpo del útero, recto, linfoma no Hodgkin, ovario y estómago. En cuanto a la edad el 62 % de los tumores se diagnostican en mayores de 64 años en los hombres, y un 54 % en las mujeres, por lo que la edad media es mayor en hombres que en mujeres <sup>6,7</sup>.

El carcinoma epidermoide de la cavidad oral es un tumor cada vez más frecuente dentro de los tumores de cabeza y cuello; llegando a representar un 2-4 % de todos los tumores malignos del organismo <sup>4</sup>.

### **I.2.2.a. Incidencia.**

Entre 1983 y 2003 en la Región de Murcia se observan tasas de incidencia anual por 100.000 habitantes bastante inferiores a las mundiales y en concreto a las Españolas que son mayores a 6,9 en hombres y menores a 3,2 en mujeres <sup>8,9</sup> (Tabla 1- 4) (Figura 9 y 10).

*Tablas 1 y 2. Tasas de incidencia anual por 1000.000 habitantes por localización y año. Región de Murcia 1983-2003. Hombres.*

| Localización | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Lengua       | 4,4  | 3,1  | 3,2  | 3,8  | 4,2  | 5,7  | 2,6  | 4,3  | 3,5  | 5,0  | 4,3  |
| Boca         | 3,9  | 3,1  | 3,4  | 3,4  | 3,0  | 4,4  | 4,3  | 4,9  | 4,1  | 2,7  | 3,2  |

| Localización | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Lengua       | 3,2  | 5,9  | 2,8  | 5,1  | 2,2  | 3,4  | 3,9  | 4,0  | 6,2  | 4,5  |
| Boca         | 4,9  | 3,5  | 6,7  | 4,6  | 6,8  | 5,1  | 4,6  | 5,4  | 4,1  | 3,4  |

*Fuente: Chirlaque MD, Salmeron D, Valera I, et al. Casos y Tasas de Incidencia de Cáncer en la Región de Murcia 1983-2003. Murcia: Consejería de Sanidad y consumo; Dirección general de Salud Pública, 2009. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).*

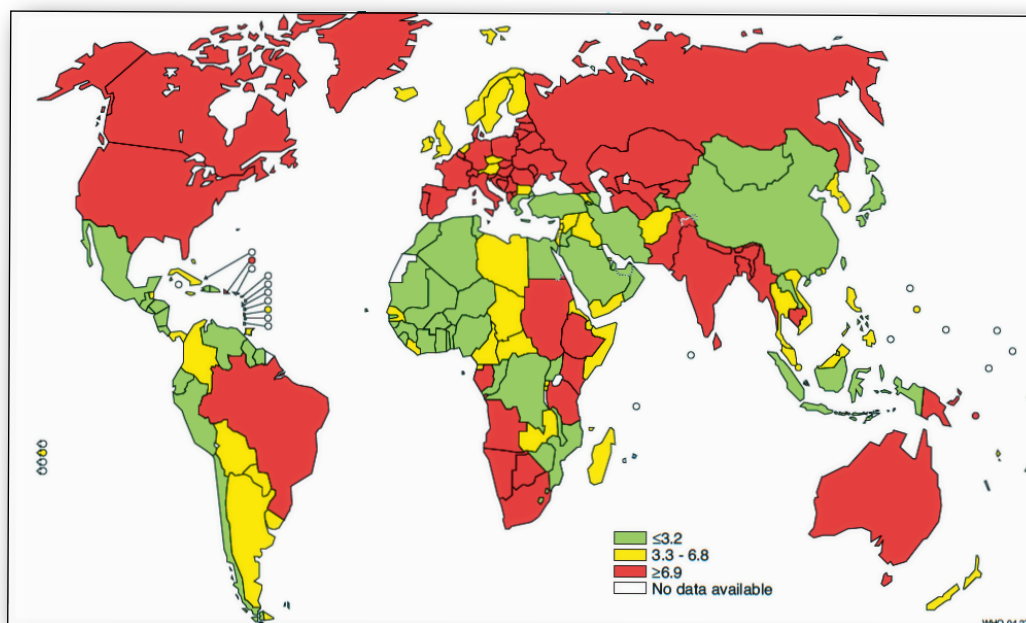
*Tablas 3 y 4. Tasas de incidencia anual por 1000.000 habitantes por localización y año. Región de Murcia 1983-2003. Mujeres.*

| Localización | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Lengua       | 0,6  | 1,6  | 0,2  | 0,6  | 1,5  | 1,3  | 1,0  | 1,1  | 1,3  | 1,3  | 0,6  |
| Boca         | 0,4  | 0,2  | 0,4  | 0,4  | 0,6  | 0,8  | 1,0  | 0,8  | 2,2  | 1,3  | 1,8  |

| Localización | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Lengua       | 1,1  | 1,1  | 1,6  | 1,1  | 1,8  | 1,6  | 1,4  | 1,8  | 1,1  | 0,9  |
| Boca         | 1,8  | 0,9  | 0,7  | 1,6  | 1,2  | 2,1  | 1,4  | 1,7  | 2,4  | 0,6  |

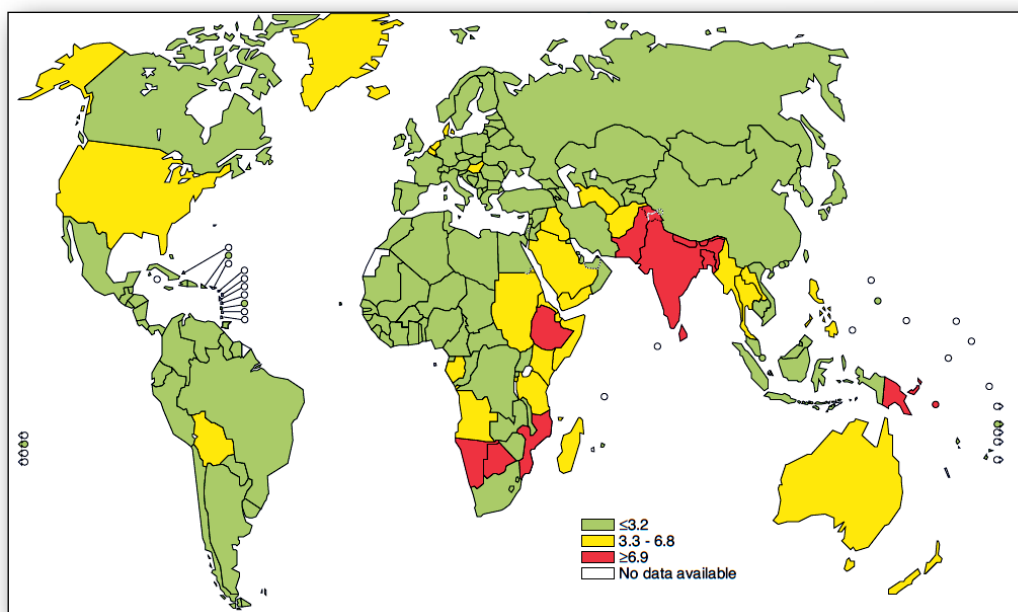
*Fuente: Chirlaque MD, Salmeron D, Valera I, et al. Casos y Tasas de Incidencia de Cáncer en la Región de Murcia 1983-2003. Murcia: Consejería de Sanidad y consumo; Dirección general de Salud Pública, 2009. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).*

*Incidencia del cáncer oral por 100.000 habitantes en Hombres.*



*Figura 9. Imagen tomada de Global data on incidence of oral cancer.*

*Incidencia del cáncer oral por 100.000 habitantes en Mujeres.*



*Figura 10. Imagen tomada de Global data on incidence of oral cancer.*

### I.2.2.b. Supervivencia.

La supervivencia en España del cáncer de la cavidad oral y orofaringe según el resultado del Proyecto EUROCORE-3 fue del 36 % a los 5 años en hombres y del 52 % en mujeres <sup>10</sup> (Tabla 5).

*Tabla 5. Supervivencia del cáncer de la cavidad oral y orofaringe en España.*

| Cavidad oral y orofaringe | Observaciones | Supervivencia 1 <sup>er</sup> año (%) | Supervivencia 3 años (%) | Supervivencia 5 años % (IC 95%) |
|---------------------------|---------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Hombres                   | 2021          | 71                                    | 42                       | 36 (34-39)                      |
| Mujeres                   | 322           | 78                                    | 55                       | 52 (16-35)                      |

*Fuente: Lopez-Abente, et al. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. Pag.23-25,71-76.*

### I.2.2.c. Mortalidad.

En cuanto a la Mortalidad por cáncer en España según las tasas ajustadas por 100.000 habitantes, para la cavidad oral es de 9,24 en hombres y de 1,26 en las mujeres en 1998.

### I.2.2.d. Distribución geográfica, edad y sexo, etnia, nivel socioeconómico, etc.

En otros países la incidencia es mucho más elevada por el estilo de vida, hábitos, demografía y genética, llegando a alcanzar los 20 casos por 100.000 habitantes, principalmente en países del sudeste asiático como Sri-Lanka, India, Bangladesh, etc.

En estados Unidos existen 36.000 casos/año con un incremento del 50 % en los últimos 20 años. La edad promedio en hombres está entre 60 y 64 años según los casos, y aumenta significativamente con la edad del paciente. En EEUU se han diagnosticado como carcinoma epidermoide entre 86,3 % y 94 % según las series, y se ha observado que los pacientes jóvenes tienen un mayor porcentaje de tumores distintos al carcinoma epidermoide. Se diagnosticaron en estadios avanzados pacientes afroamericanos, de bajo nivel socioeconómico y de mayor grado de diferenciación. La supervivencia a los 5 años descendía para pacientes de edad avanzada, hombres y afroamericanos <sup>4, 11, 12, 13, 14</sup>.

Es más frecuente en hombres que en mujeres con un ratio de 3:1. Los cambios de estilo de vida de las mujeres están reduciendo estas diferencias <sup>4, 14</sup>.

En cuanto a las etnias, se ha observado un aumento en afroamericanos y una supervivencia menor comparada con los americanos caucásicos <sup>13, 15</sup>. En países del sudeste asiático la incidencia es mucho más elevada, como ya hemos comentado antes <sup>4,12,13,14</sup>.

Con respecto al cáncer de suelo de boca, en concreto, se observa que es el segundo lugar más frecuente de cáncer en la cavidad oral, después del cáncer de lengua.



### **I.2.3. ETIOPATOGENIA**

Los factores de riesgo que han sido relacionados con el carcinoma epidermoide son de dos tipos, intrínsecos y extrínsecos, aunque no se ha definido ningún agente causal o factor (carcinógeno) que pueda ser aceptado como el único culpable de la enfermedad. Se cree que se necesita más de un factor para poder desarrollar la enfermedad (co-carcinógenos). Los factores extrínsecos son el tabaco, el alcohol, etc. Los intrínsecos son estados generalizados o sistémicos, como la malnutrición o la anemia por déficit de hierro. La herencia no parece tener un papel causal en el carcinoma de la cavidad oral. Las lesiones precancerosas si se han asociado a los carcinomas escamosos de la cavidad oral, principalmente la leucoplasia <sup>14</sup>.

#### **I.2.3.a. FACTORES DE RIESGO.**

##### ***Tabaco.***

En Estados Unidos el fumar tabaco alcanzó su boom en 1940, donde eran fumadores un 65 % de la población blanca y había otros subgrupos que comenzaban a fumar también.

Actualmente un 24 % de adultos tanto varones como mujeres fuman. Aunque el porcentaje de fumadores es menor, las consecuencias para la cavidad oral son iguales o mayores que antes. La proporción de fumadores entre los pacientes con cáncer de la cavidad oral es de dos a tres veces mayor que en la población general <sup>14</sup>.

En estudios más recientes se ha encontrado una menor proporción de pacientes fumadores. Además los fumadores tienen más tendencia a padecer cáncer de lengua posterior y de suelo de boca <sup>16,17,18</sup>.

El riesgo de padecer un segundo primario en el tracto aerodigestivo superior es de dos a seis veces mayor en aquellos pacientes que aun continúan fumando después de haber sido tratados de carcinoma de la cavidad oral <sup>14, 19,20,21</sup>.

En casos controles, se ha demostrado que las personas que consumen tabaco en pipa y puros tienen un mayor riesgo padecer cáncer de la cavidad oral que los que fuman cigarrillos normales y además es dosis dependiente.

No hay diferencia en la supervivencia entre los carcinomas que se producen en pacientes que fuman y en los que no fuman.

Hay evidencias de que los afroamericanos son más susceptibles a los efectos del tabaco comparados con los caucásicos, y estos a su vez son más susceptibles que los asiáticos <sup>22, 23</sup>.

Cuando el tabaco no está presente como factor de riesgo las características del carcinoma se modifican, suele ser más frecuente en mujeres, afectan a la cavidad oral más que a la faringe o laringe, suelen ser gente joven y tener mutaciones en el p53 u otros genes supresores de tumores.

### ***Alcohol.***

El consumo de alcohol parece ser un potenciador importante o promotor de otros factores causales, especialmente del tabaco, y sus efectos son importantes cuando sabemos que grandes bebedores son grandes fumadores también.

En estudios de caso control se ha concluido que el riesgo es dosis dependiente y tiempo dependiente, y que la combinación entre alcohol y tabaco en periodos de tiempo largo puede incrementar el riesgo personal para padecer cáncer oral en 15 veces o más.

El alcohol y la nicotina cuando se consumen conjuntamente desarrollan una acción sinérgica en la carcinogénesis y multiplican el riesgo de desarrollar cáncer. Se ha estimado que en estos pacientes se desarrolla el cáncer unos 15 años antes que en personas que nunca han fumado y bebido <sup>24</sup>.

### ***Tabaco de mascar.***

El uso del tabaco de mascar incrementa el riesgo por un factor de 4. Se conoce este factor de riesgo por un estudio en el que se observó una relación anormal entre mujeres y hombres, descubriendo que las mujeres tenían una mayor incidencia de cáncer oral y el lugar de afectación era el lugar donde reposaba el tabaco de mascar.

### ***Betel.***

El betel es una planta trepadora de la familia de las papiráceas que se cultiva en el extremo oriente, sus hojas tienen sabor a menta, y su fruto da una semilla parecida a la pimienta. Cuando se mastica betel, ésta planta produce efectos psicoestimulantes y el riesgo de desarrollar un cáncer oral aumenta en un 8%.

### ***Fenoles.***

Han sido asociados al carcinoma nasal y nasofaríngeo, aunque en algunos estudios se asocia al carcinoma de la cavidad oral, principalmente en trabajadores de la industria de la madera que trabajan con ácido fenoxiacético.

### ***Radiación.***

La radioterapia de cabeza y cuello aumenta el riesgo de desarrollar una tumoración maligna primaria oral, tanto carcinoma como sarcoma. Es dosis dependiente.

### ***Deficiencia de Vitamina A.***

La deficiencia en la vitamina A produce una queratinización excesiva de la piel y las membranas mucosas, y se ha sugerido que la Vitamina A puede jugar un efecto protector o preventivo en el cáncer oral y lesiones premalignas. Tratamientos prolongados con ácidos retinoides y betacarotenos se han asociado a la regresión de ciertas lesiones leucoplásicas y a la reducción de la severidad de displasia en algunas lesiones.

### ***Virus oncogénicos.***

Actualmente no se ha identificado ningún virus que cause de forma definitiva el cáncer de la cavidad oral. Los agentes virales capaces de integrarse en el material genómico del huésped, puede ser muy peligroso y potencialmente puede modificar la respuesta del huésped para el crecimiento normal y la proliferación de estas células infectadas.

En el pasado, los retrovirus, los adenovirus, virus del herpes simple y virus del papiloma humano (HPV), se han relacionado con el cáncer de la cavidad oral. Sólo se ha demostrado que el HPV interviene en el cáncer oral, amígdala faríngea, laringe, esófago, cervix uterino, vulva y pene; principalmente los subtipos 16, 18, 31 y 33 que se asocian con displasia y carcinoma de células escamosas <sup>25, 26</sup>.

### ***Inmunosupresión.***

En pacientes con estados crónicos de inmunodeficiencia por trasplantes de órganos se ha encontrado un aumento en el riesgo de padecer carcinoma escamoso de la cavidad oral, pero en una proporción muy pequeña, al igual que en pacientes VIH positivos, principalmente cuando se asocian al consumo de tabaco y alcohol <sup>14, 26, 27</sup>.

### ***Oncogenes y genes supresores de tumores.***

Los genes normales o proto-oncogenes son transformados en oncogenes activos en ciertos tumores por la acción de virus, irradiación o carcinógenos químicos. Cuando los oncogenes son activados, estos pueden estimular la producción de una cantidad excesiva de un nuevo material genético a través de la amplificación o sobreexpresión del gen activado. Por lo tanto los oncogenes están implicados en el comienzo y la progresión de una gran cantidad de neoplasias, incluido el carcinoma escamoso de la cavidad oral.

Los genes supresores de tumores, estimulan la producción de tumores de forma indirecta cuando son inactivados. Los oncogenes ras, myc y c-erbB, y los genes supresores de tumores como el p53, pRb y la E-cadherina han sido identificados en los carcinomas orales, aunque una relación causa-efecto no ha sido probada todavía <sup>26, 28</sup>.

### **I.2.3.b. LESIONES PRECANCEROSAS.**

#### ***Leucoplasia.***

Se define como una mancha o placa blanca que no puede ser caracterizada clínicamente, ni patológicamente como ninguna otra enfermedad patológica. Las leucoplasias no se diagnostican de forma anatomopatológica y es un diagnóstico de exclusión. Suele ser asintomática y se presenta de varias formas clínicas: planas, elevadas, rugosas, verrugosas, etc. Suelen aparecer en dos o más lugares y tiene predilección por los varones, cuando se localizan en la lengua y en el suelo de la boca suelen asociarse más a displasia o carcinoma. El tabaco está asociado a las leucoplasias y un 70 % de los pacientes con leucoplasia son fumadores <sup>29</sup> (Figura 11).



*Figura 11. Leucoplasia en borde lateral de lengua, con zonas planas y otras sobreelevadas.*

*Fuente: Servicio de Cirugía oral y maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### ***Eritroplasia.***

Es una placa rojo brillante que no puede caracterizarse ni clínica ni patológicamente y no tiene un agente causal conocido. Esta asociada casi siempre a cambios displásicos, carcinoma in situ o carcinoma epidermoide. “En los trabajos de Shafer y Waldron’s, se revisaron las histopatologías de los pacientes con eritroplasias y se vio que en un 51 % eran carcinomas escamosos invasivos, en un 40 % presentaban carcinomas in situ o displasia severa y un 9 % presentaba displasia leve a moderada”<sup>29</sup>.

Cuando se asocian a leucoplasias, se denominan eritroleucoplasias y el riesgo de transformación maligna se eleva en un 23 %.

### ***Fibrosis oral submucosa.***

Es una lesión precancerosa observada en la India y el sudeste asiático. Consiste en una alteración crónica y progresiva de la mucosa asociada a mascar betel; provocando rigidez mucosa, trismus, odinofagia con comidas picantes, dificultad para hablar y tragar.

## **I.2.3.c. GENÉTICA E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL.**

El cáncer es el producto final de una proliferación celular sin regulación alguna, que ocurre por la acumulación de alteraciones o mutaciones secuenciales genéticas en un precursor celular. Es una población celular que continúa mutando y que son capaces de auto-segregar factores de crecimientos y factores angiogénicos.

En el cáncer de la cavidad oral, los precursores celulares normales se encuentran en la lámina basal, y son expuestos con frecuencia a carcinógenos del tabaco (benzopirenos y benzantracenos) y del alcohol (nitrosaminas o al propio alcohol), éstos dañan el ADN de estas células mediante la formación de intermediarios electrofílicos. Cuando esto ocurre lo normal es que las enzimas polimerasas del ADN reparen el mismo, cuando la capacidad de agresión de los carcinógenos excede la capacidad de reparación se produce la mutación, pero lo normal es que la célula no sea viable y muera. Para que el cáncer sea iniciado, tienen que producirse al menos seis mutaciones genéticas en las células, cada mutación tiene que pasar a las células hijas y quedarse la información genética en las células de la lámina basal. Por eso el cáncer es tan difícil de iniciar y normalmente lleva años de exposición repetitiva a distintos carcinógenos antes de producirse <sup>28</sup>.

La célula cancerígena se desarrolla hacia un cáncer clínico cuando se produce la mutación angiogénica, que permite propiedades invasivas y la habilidad de reclutar vasos sanguíneos para la expansión del tumor. Esto estará relacionado también con la capacidad celular de crecimiento rápido, con su resistencia a la radiación, o quimiorresistencia y con la habilidad para entrar en los vasos linfáticos o vasos sanguíneos y dispersarse hacia otras áreas. La capacidad metastásica se limita a un porcentaje pequeño de células con capacidad de adhesión a las paredes de los vasos, invasión de las mismas, capacidad de viajar intravascularmente, de evadir el sistema inmunitario, de llegar al órgano de la metástasis y de ser capaz de clonarse en el mismo <sup>29,30,31,32</sup>.

El tumor a nivel local crece invadiendo las estructuras vecinas, pudiendo erosionar superficialmente al hueso e invadir las cavidades medulares.



La diseminación del cáncer de la cavidad oral es hacia los ganglios linfáticos regionales del cuello, cuando son del suelo de la boca anterior suelen aparecer principalmente en el nivel I de forma bilateral. Cuando son más posteriores en el nivel I, II y III de forma homolateral <sup>29,30,31,32,33,34</sup>.

Un 50 % de los pacientes presentan metástasis cervicales en el momento del diagnóstico.

Cuando la diseminación es hematógena suele afectar principalmente al pulmón, al hígado y a los huesos.

## **I.2.4. CLINICA**

En el momento del diagnóstico, aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan una enfermedad localmente avanzada (estadio III o IV).

El cuadro clínico más frecuente suele ser el de una úlcera o lesión sobreelevada, indurada, friable al tacto y en ocasiones dolorosa. Puede estar asociada a sangrados espontáneos al roce o a signos de sobreinfección, como supuración o mal olor <sup>35, 36</sup>.

En estadios más avanzados encontraremos trismus, anquiloglosia, movilidad de piezas dentarias, masa ocupante de espacio, odinofagia, disfagia, hipoestesia o parestesias, infiltración de la piel u otros síntomas. Hay tres formas clínicas principales, que son:

### **I.2.4.a. Forma ulcerativa.**

Es la forma clínica más frecuente. Se presenta como una úlcera de tamaño variable, su aspecto es limpio, su base rugosa y sus bordes son elevados e indurados, suelen tener forma ovalada. A la palpación el fondo esta un poco infiltrado, suelen ser indoloras y con el tiempo profundizan y aumentan de tamaño.



*Figura 12. Lesión ulcerada, en suelo de boca anterior y cara ventral de lengua (T2).*

*Fuente: Servicio de Cirugía oral y maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

#### **I.2.4.b. Forma proliferativa.**

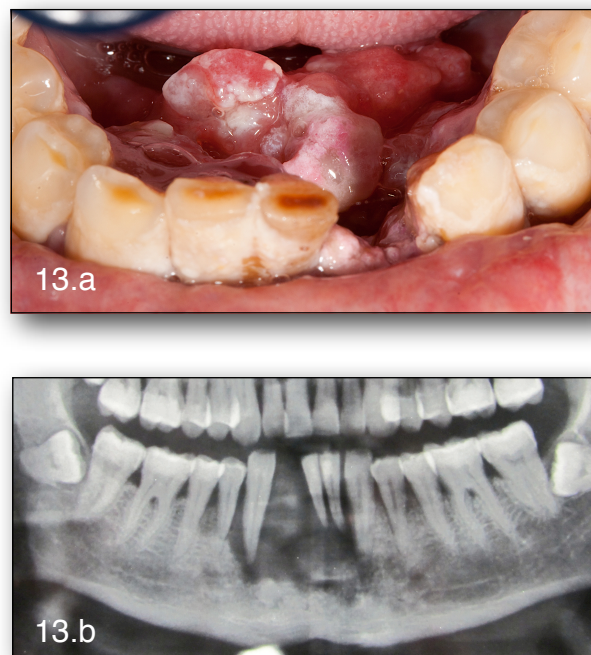
Tiene aspecto de masa vegetante, de tipo, forma y tamaño variables según el tiempo de evolución. Cuando son pequeñas se asemejan a un papiloma epitelial, y cuando crecen parecen una masa papilar fungosa, de consistencia blanda excepto en su base. La infección y la necrosis la hacen friable. Puede ser de tipo multicéntrico.

#### **I.2.4.c. Forma infiltrativa.**

Tiene su origen en las capas más profundas de la mucosa, su crecimiento se realiza en profundidad.

El cáncer del suelo de boca es junto con el de lengua la localización más frecuente en la cavidad oral y de peor pronóstico. Constituye el 20% de todas las lesiones malignas de la cavidad oral y el 9% de los tumores de cabeza y cuello. Se localiza con más frecuencia en la línea media, y se puede extender hacia la superficie ventral de la lengua y hacia la sínfisis mandibular (Figura 13).

Puede afectar a los conductos de Wharton y las glándulas sublinguales provocando la obstrucción de las mismas; a los músculos genioglosos y genihioideos anclando la lengua; y al hioides dificultando la fonación y la deglución. Cuando afecta a la parte más lateral del suelo de boca, se puede extender en profundidad hacia la glándula submaxilar, músculo hioglosos y genioglosos.



*Figura 13.a. Lesión ulcero-excrecente e infiltrativa en suelo de boca anterior (T4a), en ocasiones las formas clínicas se entremezclan. 13.b. Ortopantomografía donde se aprecia la infiltración ósea.*

*Fuente: Servicio de Cirugía oral y maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

## **I.2.5. DIAGNÓSTICO PRECOZ.**

El diagnóstico precoz del cáncer es una manera de diagnosticar de forma rápida y temprana lesiones clínicamente compatibles y sospechosas, como lesiones planas de coloración blanca o roja y úlceras dolorosas o ligeramente molestas.

Estos son algunos métodos utilizados:

### **I.2.5.a. Enjuagues con azul de toluidina.**

El azul de toluidina es un tinte que se une a los ácidos nucleicos. Puede servir para decidir en qué parte de una lesión grande se debe tomar la biopsia. No es un método seguro y tiene una alta tasa de falsos positivos <sup>37</sup>.

### **I.2.5.b. Biopsia con cepillo.**

Es una técnica no invasiva que emplea un cepillo cilíndrico fino para recoger células de la lesión y analizarlas. Éstas se transfieren a un portaobjetos y se escanean en un analizador de imagen para identificar las células anormales. No es una técnica muy precisa y existe una alta tasa de falsos positivos <sup>38</sup>.

### **I.2.5.c. Prueba salival.**

Está en experimentación, y lo que se intenta es detectar múltiples alteraciones como por ejemplo: ARN tumoral, ADN mutado, sobreexpresión de p53, detección de citocinas y flora normal oral específica.

#### **I.2.5.d. Detección de fluorescencia.**

Es una técnica no invasiva que consiste en detectar las propiedades fluorescentes del epitelio oral. La luz fluorescente es absorbida de forma distinta si el epitelio es sano o enfermo.

La luz azul de una longitud de onda entre 440-460 nm se usa para excitar la fluorescencia natural verde-roja de la mucosa oral y detectar zonas sospechosas que se muestran más oscuras <sup>39</sup>.

## I.2.6. DIAGNÓSTICO

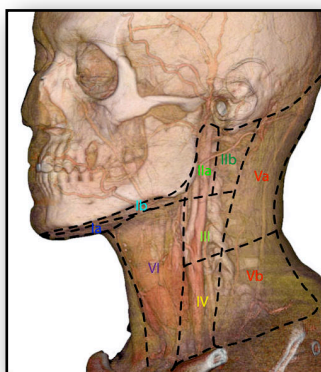
### I.2.6.a. Exploración física.

La exploración física es fundamental cuando se ve por primera vez al paciente. Primero se realizará una inspección intraoral, describiendo la lesión y su localización.

Posteriormente pasaremos a la palpación de la lesión, valorando si es indurada, friable, si está infiltrando estructuras vecinas, si impide la movilidad lingual, etc.

Después se realiza la palpación cervical, para intentar detectar la presencia de metástasis ganglionares, que se aprecian como ganglios mayores de 1 cm, que están adheridos a planos profundos y son de consistencia dura, indoloros al tacto, excepto en fases más avanzadas de la enfermedad.

El cuello se divide en seis niveles quirúrgicos basados en las estructuras anatómicas cervicales. Cada área anatómica de la cavidad oral presenta un patrón de drenaje predecible hacia los casi 300 ganglios linfáticos cervicales <sup>29</sup> (Figura 14, 15) (Tabla 6).



*Figura 14. Niveles ganglionares cervicales.*

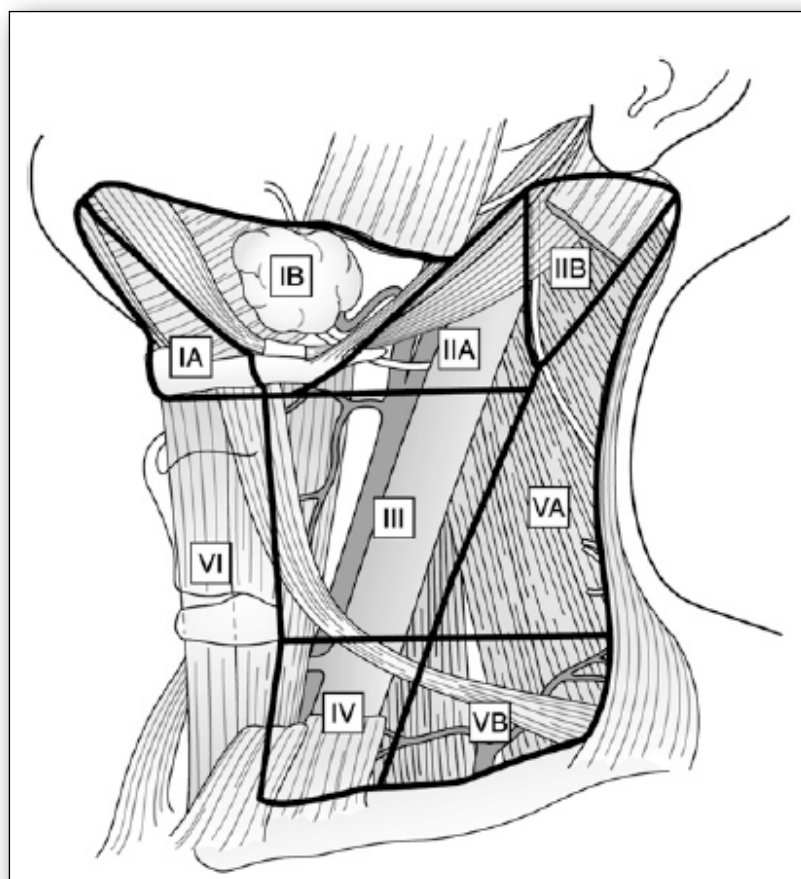
*Tabla 6. Niveles ganglionares cervicales.*

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nivel I</b>   | Incluye los ganglios de la región submentoniana y submandibular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nivel IA         | Grupo submentoniano: Está delimitado por el hueso hioides inferiormente, la sínfisis mandibular superiormente, y el vientre anterior del músculo digástrico lateralmente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nivel IB         | Grupo submandibular: Está delimitado por el vientre posterior del músculo digástrico inferiormente, el cuerpo mandibular superiormente, el vientre anterior del músculo digástrico anteriormente y del músculo estilohioideo posteriormente.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Nivel II</b>  | Incluye los ganglios linfáticos que rodean la vena yugular interna y los adyacentes al nervio espinal accesorio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nivel IIA        | Está delimitado inferiormente por un plano horizontal creado por el cuerpo inferior del hueso hioides, superiormente por la base del cráneo, anteriormente por el músculo estilohioideo y posteriormente por un plano vertical definido por el Nervio espinal accesorio.                                                                                                                                                                                                                       |
| Nivel IIB        | Está delimitado inferiormente por un plano horizontal creado por el cuerpo inferior del hueso hioides, superiormente por la base del cráneo, anteriormente por un plano vertical definido por el nervio espinal accesorio y posteriormente por el borde lateral del músculo esternocleidomastoideo.                                                                                                                                                                                            |
| <b>Nivel III</b> | Incluye los ganglios linfáticos del área yugular media que rodean a la vena yugular interna, está delimitado inferiormente por un plano horizontal definido por el borde inferior del cartílago cricoides, superiormente por un plano horizontal definido por el borde inferior del cuerpo del hueso hioides, anteriormente por el borde lateral de la musculatura esternohioidea, y posteriormente por el borde lateral del esternocleidomastoideo o las ramas sensitivas del plexo cervical. |
| <b>Nivel IV</b>  | Incluye los ganglios del área yugular inferior que rodean a la vena yugular interna, está delimitado inferiormente por la clavícula, superiormente por un plano horizontal creado por el borde inferior del cartílago cricoides, anteriormente por el borde lateral de la musculatura esternohioidea, y posteriormente por el borde lateral del esternocleidomastoideo o las ramas sensitivas del plexo cervical.                                                                              |
| <b>Nivel V</b>   | Incluye todos los ganglios linfáticos en el triángulo posterior, del nervio espinal accesorio y los ganglios cervicales transversos; y todos los ganglios superiores, medios e inferiores yugulares posteriores al esternocleidomastoideo.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nivel VA         | Está delimitado inferiormente por un plano horizontal creado por el borde inferior del cartílago cricoides, superiormente por el vértice que se forma al converger el esternocleidomastoideo y el músculo trapecio, anteriormente por el vientre posterior del esternocleidomastoideo o las ramas sensitivas del plexo cervical, y posteriormente por el borde anterior del músculo trapecio.                                                                                                  |



|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nivel VB</b> | Está delimitado inferiormente por la clavícula, superiormente por el plano horizontal creado por el borde inferior del hueso hioides, anteriormente por el vientre posterior del esternocleidomastoideo o ramas sensitivas del plexo cervical y posteriormente por el borde anterior del músculo trapecio. |
| <b>Nivel VI</b> | Incluye los ganglios pretraqueales, paratraqueales y prelaringeos. Está delimitado inferiormente por el nodo supraesternal, superiormente por el hueso hioides, lateralmente por las arterias carótidas comunes; también se denomina el compartimento anterior.                                            |

Fuente: Miloro M. Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery. Segunda edición. BC Decker Inc. 2004. p. 617-658.



*Figura 15. Visión lateroinferior de la división de los niveles ganglionares I y II, según la clasificación del 2001.*

Fuente: Miloro M. Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery. Segunda edición. BC Decker Inc. 2004. p. 617-658.

Los cánceres localizados en el suelo de la boca presentan dos tipos de drenaje diferentes. El sistema superficial drena de forma bilateral a los ganglios submandibulares (Nivel I), mientras que el sistema de drenaje profundo drena de manera ipsilateral a los ganglios submandibulares, y los ganglios superiores y medios yugulodigástricos (Nivel I,II,y III).

### **I.2.6.b. Biopsia.**

Cuando en la inspección de la cavidad oral se aprecia una lesión sospechosa, siempre hay que realizar una biopsia de la misma para poder analizar anatomopatológicamente la muestra y obtener un diagnóstico certero. La biopsia puede ser de dos tipos:

#### ***Biopsia excisional.***

Es la realización de la exéresis total de la lesión, se suele realizar cuando las lesiones son pequeñas, fácilmente accesibles y superficiales. Puede ser negativa para el tratamiento quirúrgico posterior y la delimitación de los bordes afectados.

#### ***Biopsia incisional.***

Es la toma de una muestra parcial del tejido sospechoso junto a una parte de tejido sano, suele ser suficiente para poder realizar el diagnóstico anatomopatológico. Se deben evitar las zonas de necrosis e infección que pueden confundir el diagnóstico. Es la técnica más utilizada para el diagnóstico de las lesiones intraorales.

### **I.2.6.c. Punción con aspiración de aguja fina (PAAF).**

La punción con aspiración de aguja fina (PAAF) se suele usar para realizar el diagnóstico inicial en pacientes con una masa cervical (nódulos linfáticos metastásicos) sin un primario conocido en el tracto aereodigestivo superior. Esta técnica tiene una alta sensibilidad y especificidad, y una precisión diagnóstica que va desde el 89 al 98 %. En un 5 a un 16 % no se consigue realizar el diagnóstico; en este caso si la lesión es sospechosa, es conveniente la repetición de la misma antes de realizar la excisión de la tumoración <sup>40, 41, 42</sup>.

Esta prueba es de gran importancia ya que proporciona la información suficiente cuando la clínica o las pruebas de imágenes no son concluyentes, y el abordaje terapéutico cambia en función del resultado positivo o negativo. Algunos estudios han comparado la PAAF guiada por ECO con el TAC cervical, y han encontrado que son similares en precisión (88 y 85 % en unas series comparadas con 69 % por palpación), mientras que otros no obtenían mejores resultados <sup>43, 44</sup>.

La PAAF se puede realizar por palpación, guiada por ecografía o por TAC. En los pacientes con masas cervicales se suele realizar por palpación y cuando son metástasis muy pequeñas se realizan guiadas por ecografía. Cuando en estos pacientes se encuentran metástasis pulmonares, el diagnóstico entre metástasis o tumor primario se suele hacer con una PAAF guiada por tomografía axial computarizada (TAC).

En los pacientes que han recibido tratamiento radioterápico cervical, los estudios realizados han demostrado un aumento de los falsos negativos en esta prueba, disminuyendo la sensibilidad desde un 82 a un 40 %, por lo que hay que ser muy cuidadosos en este subgrupo de pacientes <sup>45</sup>.

Otra opción para el diagnóstico de nódulos o masas cervicales es el uso del PET (tomografía por emisión de positrones), que se verá más adelante.

#### **I.2.6.d. Ortopantomografía (OPG).**

Uno de los factores mas importantes para decidir el tratamiento de los pacientes con carcinoma de suelo de boca, es saber si hay infiltración ósea o no, ya que modifica considerablemente el tratamiento. La ortopantomografía es una prueba muy útil tanto para el diagnóstico del estado dental del paciente, como para ver la infiltración tumoral y valorar el seguimiento cuando se realizan mandibulectomías. En algunos estudios se ha visto que tanto la OPG, como el TAC tienen una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %; mientras otras pruebas más sofisticadas como el SPECT tienen una sensibilidad del 100 % pero una especificidad del 14,3 % <sup>46</sup>. La OPG tiene ventaja sobre el TAC por los artefactos que producen las reconstrucciones dentales, que disminuyen considerablemente la calidad de las imágenes y la posibilidad de un diagnóstico correcto <sup>47, 48</sup> (Figura 16).

#### **I.2.6.e. Endoscopia.**

En pacientes con tumores de cabeza y cuello los segundos primarios tienen una frecuencia baja de aparición, pero es conveniente si se sospecha o para realizar un estadiaje correcto el realizar una fibronasoendoscopia que nos permitirá evaluar la existencia de alteraciones a nivel de la base de la lengua, orofaringe o laringe. En otras ocasiones se pueden realizar otro tipo de endoscopias, como la broncoscopia o esofagoscopia, que revelan una incidencia de 2,4 a un 4,5 % de segundos primarios en el tracto aereodigestivo superior. Estas pruebas se plantean principalmente en pacientes con historia o que en la actualidad sean fumadores <sup>49, 50, 51</sup>.



*Figura 16. a.OPG preoperatoria. b. OPG de 3 meses tras la intervención, injerto microquirúrgico de peroné. c. OPG de 4 años tras la intervención, con implantes osteointegrados.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### **I.2.6.f. Ecografía cervical.**

Es una técnica muy útil para el estudio de partes blandas, es una técnica no invasiva, no produce radiaciones ionizantes y no precisa la introducción de contraste yodado para evaluar los vasos; por lo tanto puede servir para el diagnóstico diferencial inicial entre tumoraciones cervicales o para valorar ganglios linfáticos que a la palpación no se encuentran. Como ya se ha mencionado, se utiliza principalmente para realizar las PAAF guiadas por ecografía <sup>52</sup>.

### **I.2.6.g. Tomografía axial computarizada (TC).**

Es una técnica basada en el empleo de los rayos X. Existe un tubo emisor y un arco detector de la radiación que giran alrededor del paciente, y detectan los parámetros de atenuación de la radiación del cuerpo interpuesto en cada una de las posiciones del giro. Posteriormente, mediante un cálculo matemático se reconstruye la imagen en una gama de grises. En los equipos más modernos o TAC helicoidales la obtención de la información es en volúmenes y se puede reconstruir la imagen en cualquiera de los planos espaciales. La calidad y la resolución espacial dependen del grosor del corte elegido. Cuanto más fino es el corte más dosis de radiación para el paciente. Además, mediante programas informáticos se pueden realizar reconstrucciones 3D, que permiten la planificación quirúrgica y reconstructiva.

El mayor problema en cuanto a la detección de los carcinomas de la cavidad oral son las reconstrucciones dentales con amalgamas que provocan unos artefactos importantes, esto se puede solucionar volviendo a realizar el escáner angulando el gantry.

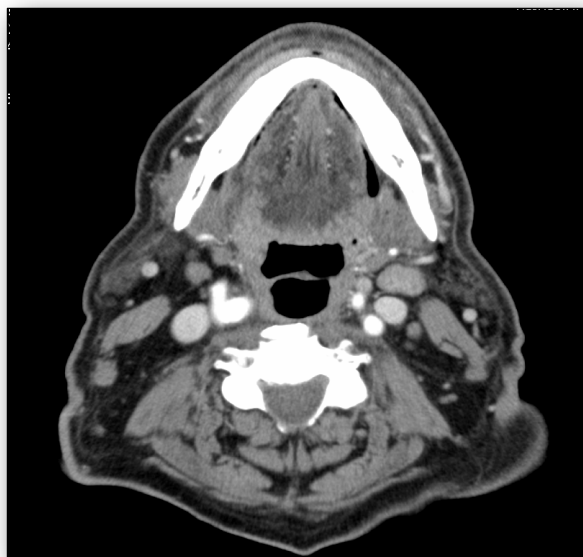
De todas formas, los carcinomas de pequeño tamaño que afectan a la mucosa a veces son difíciles de valorar en esta prueba. Suele ser más útil para determinar la invasión de estructuras adyacentes como la mandíbula, aunque puede haber falsos positivos en pacientes con defectos en la cortical secundarios a alveolos postexodoncia irregulares o infecciones periodontales severas <sup>53, 54, 55</sup> (Figura 17).



*Figura 17. TAC con contraste. Tumorción en suelo de boca anterior con amplia infiltración ósea.*

*Fuente: Servicio de Radiología y Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Esta prueba diagnóstica es muy útil para valorar la presencia de metástasis cervicales. Se valora tanto el tamaño de las adenopatías como su forma, la presencia de necrosis central y si existe invasión extracapsular; si sólo evaluamos su tamaño esto da lugar a un gran número de falsos positivos (Figura 18 y 19).



*Figura 18. TAC con contraste. Adenopatía metastásica en nivel II izquierdo, redondeada de 1,8 cm y con pequeñas zonas de necrosis.*

*Fuente: Servicio de Radiología y Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*



*Figura 19. TAC con contraste. Corte coronal de la misma adenopatía que en la imagen anterior.*



*Fuente: Servicio de Radiología y Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Las adenopatías patológicas radiologicamente se definen como adenopatías mayores de 10 a 11 mm de diámetro o que presentan necrosis central. Otras características son que sean redondeadas, la pérdida de la grasa del hilio, y un aumento o realce heterogéneo del contraste. No podemos asegurar con un TAC la existencia o no de metástasis linfáticas, debido al gran número de metástasis ocultas en los pacientes con cáncer de la cavidad oral, y esto se ha observado en numerosos estudios. En una serie de 957 ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y TAC negativo se observaron en los estudios anatomopatológicos que un 66 % de las adenopatías metastásicas median menos de 10 mm; que un 20 % presentaban invasión extracapsular y de estos, un tercio eran más pequeñas de 10 mm o incluso de 5 mm; que la necrosis central se encontró en adenopatías mayores de 20 mm, sugiriendo que es un evento tardío; y por último, que la invasión extracapsular es un importante factor pronóstico <sup>53, 56</sup>.

#### **I.2.6.h. Resonancia magnética nuclear (RMN).**

Es una técnica con una alta resolución de contraste y una buena resolución espacial que permite diagnosticar estructuras anatómicas de pequeño tamaño. Las contraindicaciones absolutas son: ser portador de marcapasos o cualquier generador electromagnético, presentar elementos metálicos poco anclados o libres en tejidos que no generen fibrosis a su alrededor. Las contraindicaciones relativas son: la claustrofobia o presentar elementos metálicos en la zona de estudio.

La resonancia magnética tiene una mayor definición en los tejidos blandos que la tomografía computarizada, y puede dar información complementaria a esta. Es más precisa para el diagnóstico de los tumores de la cavidad oral cuando son pequeños o afectan sólo a la mucosa y también para determinar la invasión de la

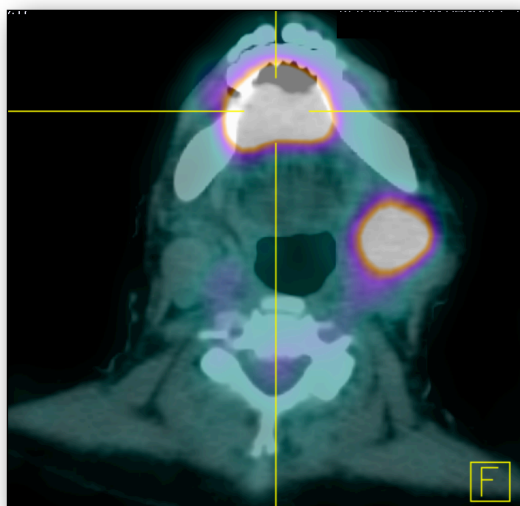
médula ósea, aunque no dan información de la invasión cortical. En diversos estudios ha demostrado ser superior para la evaluación de la infiltración perineural, la invasión de la base de cráneo y la intracraneal <sup>53, 57, 58</sup>.

### **I.2.6.i. Tomografía por emisión de positrones con TC o con RMN (PET-TAC o PET-RMN).**

El PET es una técnica que evalúa el metabolismo tisular basado en el consumo de glucosa (18F-fluorodesoxiglucosa) por las células de los tejidos, de esta forma detecta patologías de tipo tumoral, que son de alto consumo de glucosa (las benignas son de bajo consumo). Pero el PET tiene una baja resolución espacial o anatómica, que se ha mejorado gracias a la aparición de técnicas híbridas como el PET-TC o PET-RMN, aumentando la especificidad de manera notable.

Esta prueba es más sensible y específica que el TC o RMN para la detección de tumores primarios de cavidad oral y también para las metástasis cervicales o a distancia y para la detección de los segundos tumores primarios <sup>59, 60, 61, 62, 63, 64</sup> (Figura 20).

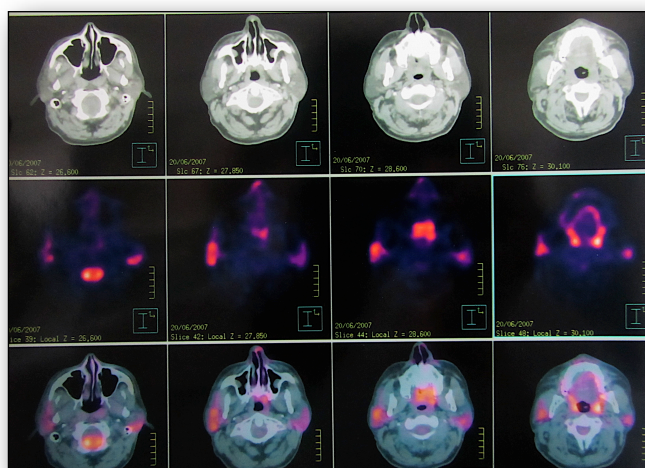
En pacientes con cuellos clínicamente negativos (N0), el valor del PET es incierto ya que no detecta metástasis menores de 5 mm, es decir, no es posible sustituir la cirugía ganglionar cervical por esta prueba de imagen, dado el alto porcentaje de metástasis ocultas.



*Figura 20. Lesiones de características metabólicas malignas en suelo de boca y en adenopatías laterocervicales izquierdas.*

*Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Cabe destacar el importante papel que tiene para el diagnóstico de metástasis a distancia y de recaídas locales y regionales durante el seguimiento del paciente (Figura 21).



*Figura 21. PET Corporal (F18-fluoro-deoxi-glucosa). Paciente con neoplasia de suelo de boca inicial, que presenta recidiva local en faringe y adenopatía (laterocervical izquierda e hioidea).*

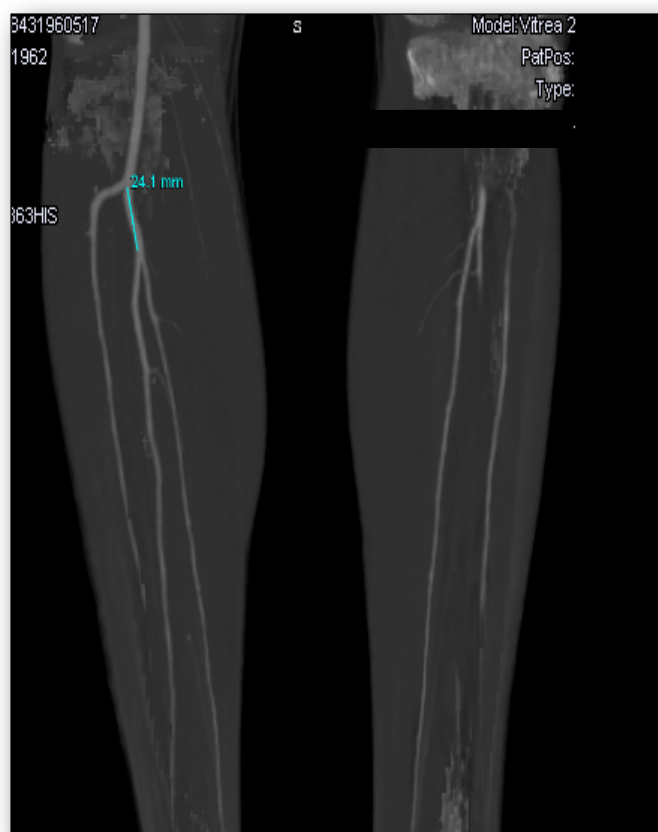
*Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### **I.2.6.j. Angio-TAC y ECO-Doppler.**

No tenemos que olvidar que al incrementar las reconstrucciones de los pacientes con cáncer de la cavidad oral es preciso una correcta planificación quirúrgica. Al ser pacientes con antecedentes clínicos importantes como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, etc., esto puede conllevar al fracaso del injerto microquirúrgico seleccionado si no se estudia la permeabilidad de la vascularización del mismo.

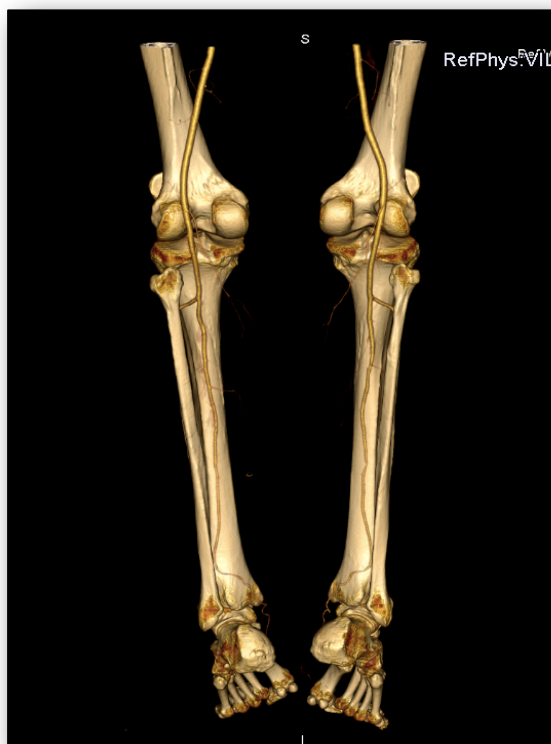
El ECO Doppler y el Angio-TAC son los instrumentos más utilizados para la valoración prequirúrgica de los colgajos de perforantes, principalmente en nuestro campo, el colgajo de perforantes anterolateral y el de peroné.

El Angio-TAC tiene una elevada sensibilidad y una alta concordancia con los hallazgos intraoperatorios. Podemos determinar la mejor perforante en función del tamaño, ruta (septocutánea o musculocutánea) y viabilidad. Esto da lugar a la disminución de los errores quirúrgicos al identificar las perforantes y reduce el tiempo operatorio <sup>65, 66, 67</sup> (Figura 22 y 23).



*Figura 22. Angio TC EEII. Ambas arterias poplíteas son de calibre normal y simétrico, sin placas ni calcificaciones arterioscleróticas. La bifurcación es en ambos lados en arteria tibial anterior y tronco tibioperoneo. La longitud del tronco TP derecho es de 2,4 cm.*

*Fuente: Servicio de Radiología y Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*



*Figura 23. Angio TC EEII con reconstrucciones 3D. En ambos miembros inferiores la arteria poplítea se divide en arteria tibial anterior y peronea. Arteria tibial posterior ausente.*

*Fuente: Servicio de Radiología y Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

#### **I.2.6.k. Clasificación TNM. Estadificación del cáncer oral.**

Antes de decidir el tratamiento más adecuado para un paciente la lesión se clasifica según la clasificación de TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que es el factor pronóstico más importante <sup>29</sup> (Tabla 7, 8, 9 y 10).

Esta clasificación se usa después de la evaluación clínica inicial. Después de obtener el resultado histopatológico de la pieza extirpada se reevalúa poniendo el prefijo p (pTNM). Si es después de la autopsia, se usa el prefijo a (aTNM).

Si aparece un tumor de forma sincrónica, el tumor con más alto estadio es el que se usa para el estadiaje final y se coloca el sufijo m (TmNM).

*Tabla 7. Tumor primario (T).*

|            |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>  | No se puede evaluar el tumor primario.                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>T0</b>  | No hay pruebas de tumor primario.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tis</b> | Carcinoma in situ.                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>T1</b>  | Tumor menor o igual a 2 cm en su dimensión mayor.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>T2</b>  | Tumor mayor de 2 cm, pero menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.                                                                                                                                                                                   |
| <b>T3</b>  | Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>T4a</b> | Enfermedad local moderadamente avanzada, <sup>a</sup> .                                                                                                                                                                                                 |
|            | El tumor invade solo las estructuras adyacentes (por ejemplo, a través del hueso cortical [mandíbula o maxilar] hacia el músculo profundo [extrínseco] de la lengua [geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso]), seno maxilar o piel de la cara. |
| <b>T4b</b> | Enfermedad local muy avanzada.                                                                                                                                                                                                                          |
|            | El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo o envuelve la arteria carótida interna.                                                                                                                            |

*Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC: Lip and oral cavity. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010. p. 29-40.*

<sup>a</sup> La erosión superficial sola de la cavidad del hueso o el diente a causa de un tumor primario gingival no es suficiente para clasificar el tumor como T4.

*Tabla 8. Ganglios linfáticos regionales (N).*

|            |                                                                                                                    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NX</b>  | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.                                                           |
| <b>N0</b>  | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.                                                           |
| <b>N1</b>  | Metástasis en sólo un ganglio linfático ipsilateral, menor o igual a 3 cm en su dimensión mayor.                   |
| <b>N2</b>  | Metástasis en sólo un ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm, pero menor o igual de 6 en su mayor dimensión. |
|            | Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión.            |
|            | Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm en su mayor dimensión.       |
| <b>N2a</b> | Metástasis en sólo un ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm, pero menor o igual de 6 en su mayor dimensión. |
| <b>N2b</b> | Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión.            |
| <b>N2c</b> | Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6 cm en su mayor dimensión.       |
| <b>N3</b>  | Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión.                                            |

*Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC: Lip and oral cavity. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010. p. 29-40.*

*Tabla 9. Metástasis a distancia (M).*

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| <b>M0</b> | No hay metástasis a distancia. |
| <b>M1</b> | Metástasis a distancia.        |

*Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC: Lip and oral cavity. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 2010. p. 29-40.*



Tabla 10. Estadios.

| Estadio            | Características |             |    |
|--------------------|-----------------|-------------|----|
| <b>Estadio 0</b>   | Tis             | N0          | M0 |
| <b>Estadio I</b>   | T1              | N0          | M0 |
| <b>Estadio II</b>  | T2              | N0          | M0 |
| <b>Estadio III</b> | T3              | N0          | M0 |
|                    | T1              | N1          | M0 |
|                    | T2              | N1          | M0 |
|                    | T3              | N1          | M0 |
| <b>Estadio IVA</b> | T4a             | N0          | M0 |
|                    | T4a             | N1          | M0 |
|                    | T1              | N2          | M0 |
|                    | T2              | N2          | M0 |
|                    | T3              | N2          | M0 |
|                    | T4a             | N2          | M0 |
| <b>Estadio IVB</b> | Cualquier T     | N3          | M0 |
|                    | T4b             | Cualquier N | M0 |
| <b>Estadio IVC</b> | Cualquier T     | Cualquier N | M1 |

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC: Lip and oral cavity. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer. 201. p. 29-40.*

### I.2.6.I. Pre-anestesia.

Cuando se plantea la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico en los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral es necesario que sean evaluados por el servicio de pre-anestesia, para valorar el riesgo anestésico de los mismos.

Las pruebas básicas que precisan los anesthesiólogos son una radiografía de tórax, una analítica y un electrocardiograma.

Al evaluar a los pacientes y en función de sus antecedentes clínicos pueden ser precisas otras pruebas diagnósticas; al igual que algunos de los tratamientos del paciente tendrán que ser suspendidos.

Conforme a las recomendaciones de los anestesistas, se decidirá si el paciente es candidato para una cirugía o si el tratamiento con quimioterapia y radioterapia es el más adecuado.

## **I.2.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

### **I.2.7.a. Características generales.**

El 90% de los tumores de la cavidad oral son carcinomas epidermoides (carcinomas de células escamosas), el resto son adenocarcinomas de las glándulas salivares menores, tumores indiferenciados, metástasis, linfomas, sarcomas, melanomas, etc.

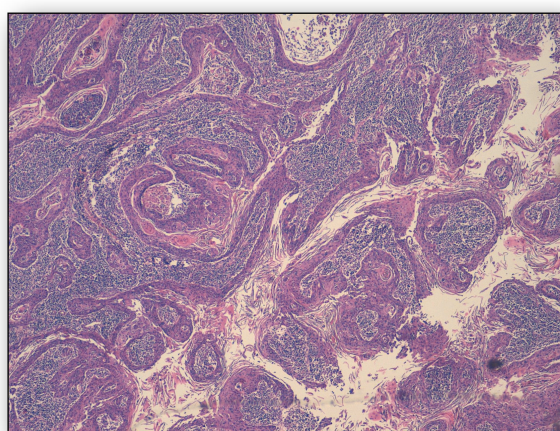
La displasia, que es una lesión premaligna, se presenta como una alteración neoplásica en la capa epitelial, previa a la invasión submucosa. En estos pacientes se encuentran cambios, como una organización celular anormal, un aumento en la actividad mitótica, y alargamientos de los núcleos con pleomorfismo. Cuando el pleomorfismo se limita al tercio inferior del epitelio, la displasia se denomina leve, cuando abarca los dos tercios del epitelio se denomina moderada, y cuando abarca todo el espesor se denomina displasia severa-carcinoma in situ.

Al progresar, las células escamosas invaden la membrana basal, siendo denominados como carcinomas epidermoides o escamosos de tipo infiltrante.

El carcinoma epidermoide o escamoso se clasifica según el grado de diferenciación, y consiste en el grado en que sus células malignas se diferencian hacia células espinosas y forman queratina (Figura 24). Por lo tanto, en los carcinomas bien diferenciados, las células se tiñen de rosa por la eosina y forman perlas de queratina. Cuando son pobremente diferenciados, cuesta mucho más reconocerlos, son células irregulares, que se tiñen de forma oscura, poseen poco

citoplasma y son difíciles de diagnosticar como células epiteliales al microscopio óptico. Cuanto más indiferenciado es el tumor más riesgo de metástasis posee.

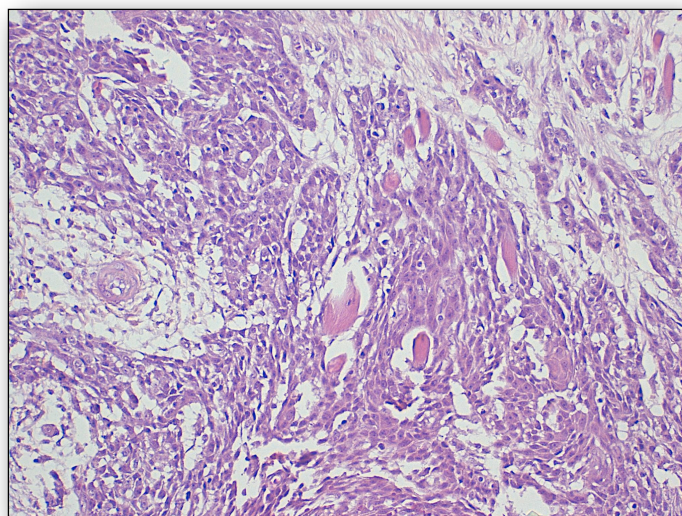
La invasión tumoral se clasifica en cuatro grupos: frente uniforme, cordones sólidos, cordones finos e irregulares y nidos sueltos. Además puede haber combinaciones de los mismos, lo que se denomina patrón mixto. Esto nos indica el grado de agresividad local del tumor.



*Figura 24. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado con láminas de queratina. H&E 4x.*

*Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

El estudio histopatológico de la tumoración primaria incluye: el tamaño tumoral, el grosor tumoral, la existencia de una tumoración focal o multifocal, la invasión del corion, el grado histológico (la diferenciación del tumor), la reacción inflamatoria peritumoral, la infiltración perineural, perivascular o perilinfática, la existencia de necrosis tumoral, la afectación ósea, de glándulas salivares, de musculatura estriada, etc. <sup>69, 70, 71, 72</sup> (Figura 25).



*Figura 25. Se observan fibras musculares individualizadas por el tumor. H&E  
20x.*

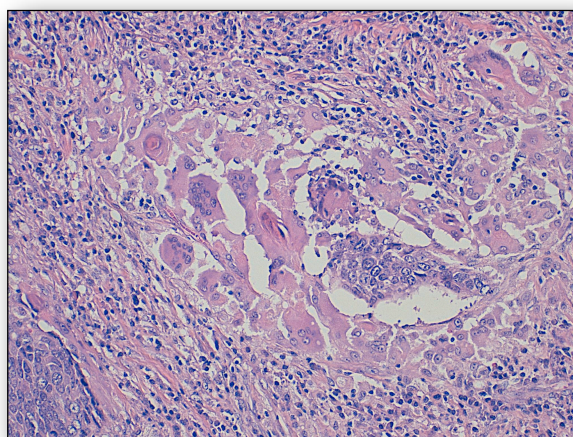
*Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

El grado histológico se tiene que determinar en el informe anatomopatológico, ya que es un dato importante para definir el tratamiento del paciente (Tabla 11).

*Tabla 11. Grados histológicos.*

|    |                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------|
| Gx | Carcinoma epidermoide. El grado histológico no puede ser valorado. |
| G1 | Carcinoma epidermoide bien diferenciado.                           |
| G2 | Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.                  |
| G3 | Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.                     |

El infiltrado inflamatorio peritumoral linfoplasmocitario se ha valorado como un posible factor pronóstico sin encontrar datos relevantes, aunque la existencia de CD4+, CD8+ y natural killer demuestran que la respuesta inmune del organismo frente al tumor ha sido activada; se clasifican en leve, moderado e intenso (Figura 26).



*Figura 26. Reacción giganto-celular a queratina. H&E 20x.*

*Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

La afectación de los márgenes quirúrgicos de la pieza es un factor pronóstico importante. Se consideran libres cuando quedan a más de 5 mm, próximos cuando están entre 1 y 5 mm, afectados cuando están a menos 1 mm.

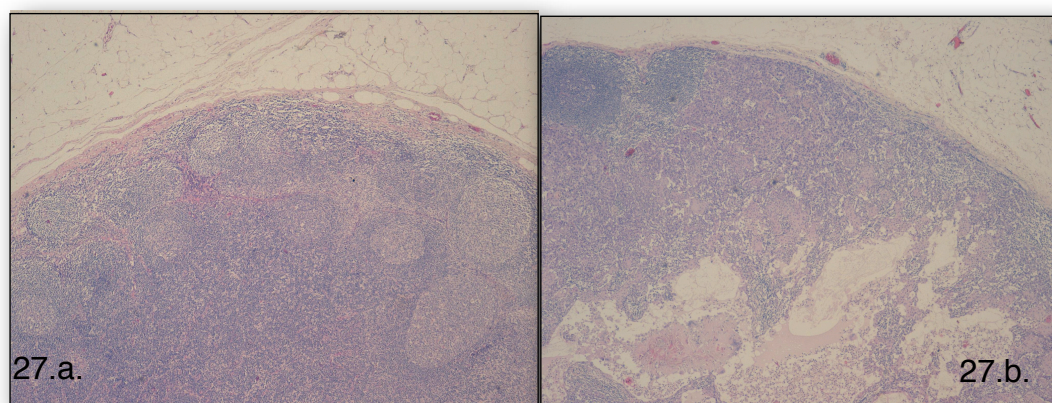
En los pacientes con márgenes afectados la probabilidad de recurrencia local aumenta en un factor de 2 o más en la mayoría de los artículos <sup>73, 74, 75, 76, 77</sup>.

A nivel macroscópico, pueden presentarse como una forma ulcerada, plana, infiltrante o excrecente, o una combinación de las mismas.



La presencia de metástasis en los ganglios regionales del vaciamiento cervical reduce la supervivencia a los 5 años en un 50 %. Además las características clínicas y patológicas específicas de las metástasis ganglionares, dan una información adicional respecto a las recurrencias tumorales y la supervivencia global.

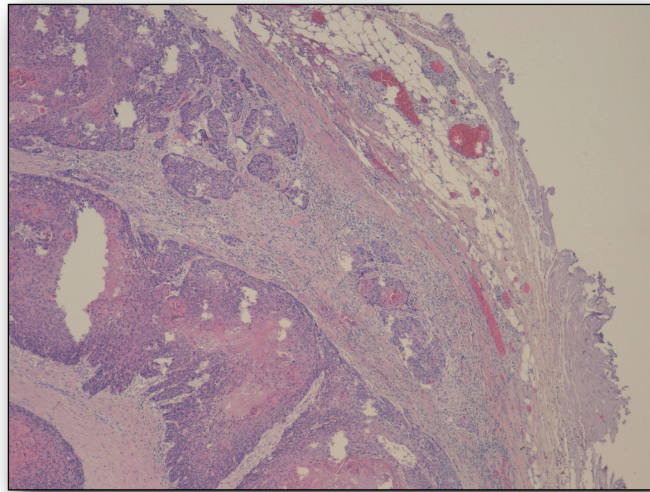
En la evaluación histopatológica básica del vaciamiento cervical, los datos a estudiar son: número de ganglios linfáticos regionales, cuántos presentan metástasis, si hay invasión o no extracapsular, en qué niveles se encuentran, el tamaño de la adenopatía y si infiltra los tejidos blandos <sup>78</sup> (Figura 27.a y b).



*Figura 27.a. Ganglio normal.H&E 4x. 27.b. Invasión ganglionar de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. H&E 4x.*

*Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

La invasión extracapsular ha sido identificada como uno de los factores pronósticos más importante en términos de recurrencia de la enfermedad cervical y en supervivencia global (Figura 28).



*Figura 28. En la imagen se observa la invasión extracapsular del ganglio linfático metastásico. H&E 4x.*

*Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### **I.2.7.b. Variantes histológicas.**

El carcinoma escamoso o epidermoide de cavidad oral presenta algunas variantes al aspecto típico:

1. Carcinoma epidermoide de tipo verrugoso. Es común en la cavidad oral, y se presenta como una masa exofítica, verrugosa, con una superficie hiperqueratósica. Histologicamente, presenta un marcado epitelio escamoso grueso con abundantes hiperqueratosis y paraqueratosis, con criptas paraqueratósicas. Las células tumorales no atraviesan la membrana basal, así el tumor invade en bloque. No posee grandes atipias, pocas mitosis en la zona basal y no tiene potencial de metastatizar.



2. Carcinoma epidermoide de tipo fusocelular. Es común en la cavidad oral, se presenta como una masa exofítica y se caracteriza por láminas de células fusiformes o pleomórficas, acompañado de un componente de carcinoma epidermoide invasivo típico.

3. Carcinoma epidermoide de tipo basaloide. Es más común en la orofaringe, y se caracteriza por lóbulos expansivos de células redondas, hipercromáticas de tipo basaloide que forman un patrón en puzzle, hialinizado, con estroma nodular y sólo áreas focales de diferenciación escamosa madura. En su comportamiento se asemejan a los carcinomas epidermoides pobremente diferenciados <sup>79, 80</sup>.

#### **I.2.7.c. Estudios secundarios.**

##### ***Aspiración con aguja fina.***

Hay muchos pacientes que se presentan con metástasis cervicales sin una lesión primaria característica, por lo que la aspiración con aguja fina puede ayudar a obtener el diagnóstico en esos casos con masas cervicales. La citología nos demuestra normalmente fragmentos de células grandes pleomórficas así como células solas dispersas. Estas células característicamente presentan un núcleo largo, un nucléolo prominente y citoplasma rosa y denso con apariencia escamoide con la tinción de Papanicolau. Si se obtiene un bloque de células, se puede realizar la tinción del p16 para orientarnos hacia un primario de orofaringe.

### ***Estudios inmunohistoquímicos.***

La inmunohistoquímica suele ser necesaria de forma ocasional para realizar el diagnóstico de los carcinomas pobremente diferenciados. Los carcinomas epidermoides expresan una gran cantidad de citoqueratinas (pan-queratina, CK5/6, 34BE12), p63 y pobre expresión de marcadores linfocíticos, melanocíticos y mesenquimales. En la orofaringe, el p16 que es un gen supresor de tumores se sobreexpresa de forma aberrante en células infectadas por VPH, por lo que es expresado de forma fuerte y difusa en estos carcinomas epidermoides.

#### **I.2.7.d. Diagnóstico diferencial.**

Cuando se realiza el estudio histopatológico de la pieza, el carcinoma epidermoide se puede confundir con proliferaciones de tipo escamoso reactivas no-neoplásicas de la cavidad oral: como la Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa, la atipia radio-inducida y la sialometaplasia necrotizante; ésta última es una proliferación de células escamosas metaplásicas en los conductos y acinos de las glándulas salivares. Todos estos procesos suelen ser precedidos por un evento concreto (radiación, ulceración), no expresan crecimiento infiltrativo, ni desmoplasia estromal o citología maligna clara.

En los casos que el paciente presente un carcinoma epidermoide pobremente diferenciado y no-queratinizado, las probabilidades de confundir la lesión con tumores no-epiteliales malignos son elevadas; como el melanoma, el sarcoma, o linfoma; para estos casos será de utilidad la inmunohistoquímica como ya se ha comentado con anterioridad.

## **I.2.8. MANEJO DEL PACIENTE Y TRATAMIENTO**

El tratamiento del cáncer de la cavidad oral es complejo y multidisciplinar. En el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación intervienen un gran número de profesionales. Las decisiones terapéuticas se realizan por un Comité de Tumores, individualizando cada caso. Los objetivos son eliminar el tumor, preservar o restaurar la morfología y la función del órgano perdido, minimizar las secuelas y prevenir la aparición de una recidiva o un nuevo tumor primario. Los factores que influyen en la elección del tratamiento más adecuado son:

- *Los factores relacionados con el tumor:* la localización del tumor primario, el tamaño, la proximidad al hueso, la afectación cervical, el tratamiento previo y la histología del tumor (tipo, grado y profundidad).

El tamaño de la lesión tiene una gran importancia en cuando al tratamiento, las lesiones pequeñas son accesibles por vía intraoral y las grandes precisan de abordajes más extensos para poder realizar la excisión. Cuanto más grueso es el tumor más posibilidades de metástasis linfática.

- *Los factores relacionados con el paciente:* la edad, las co-morbididades, la tolerancia a la agresividad del tratamiento, la profesión, el estilo de vida y los hábitos.

La edad avanzada no se considera una contraindicación para la aplicación del tratamiento quirúrgico inicial. Sin embargo, esta junto con la enfermedad intercurrente y la debilidad causada por procesos cardiopulmonares asociados, aumentan el riesgo de una intervención quirúrgica.

- *Los factores relacionados con el equipo:* los medios, la experiencia y la realización de reconstrucciones con injertos microquirúrgicos (Figura 29).



*Figura 29. Equipo microquirúrgico.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### **I.2.8.a. Elección del tratamiento según el estadio.**

En general se dividen los tratamientos en función del estadio tumoral, así dividimos en dos:

#### ***Tratamiento de tumores en estadios precoces (Estadio I y II).***

Los pacientes con cáncer de la cavidad oral en Estadio I y II, son pacientes que tienen tumores menores de 4 cm, sin signos de metástasis linfáticas cervicales.

Para este grupo de pacientes se pueden usar la cirugía y la radioterapia con intención curativa de forma indistinta, basándonos en estudios retrospectivos, pero no se han comparado en estudios randomizados.

Actualmente se suele preferir la cirugía dada la menor morbilidad con respecto a la radioterapia; además, esta última, se suele reservar para pacientes que no toleran la cirugía o en los cuales la cirugía sea mutilante.

Los tumores en el suelo de la boca suelen ser localmente invasivos y presentan un alto riesgo de metástasis linfáticas cervicales, presentando metástasis ocultas desde un 21 a un 62 % de los pacientes en estadios precoces <sup>81, 82</sup>.

La cirugía es la técnica de elección en los pacientes con cáncer de suelo de boca debido al elevado riesgo de osteonecrosis post-radioterapia. La exéresis tumoral se suele realizar vía transoral y los defectos pequeños a medianos se pueden cerrar de manera primaria, dejar que cierren por segunda intención o reconstruirlos con un colgajo de piel. Cuando los defectos creados son más grandes, la mejor forma de reconstruirlos es con colgajos microquirúrgicos como el radial o el anterolateral.

Con la radioterapia se obtienen resultados similares como ya hemos explicado. Las lesiones pequeñas (menores de 1 cm) o superficiales (menores de 4 mm de grosor), pueden ser tratadas con radioterapia intraoral o con braquiterapia intersticial únicamente. Las tasas de éxito son de un 90 % en estadio I y de un 70 % en estadio II.

El tratamiento del cuello en estos pacientes es controvertido. Se encuentran metástasis ocultas hasta en un 45 % de los pacientes en diversos estudios, principalmente cuando el tumor se localiza en lengua móvil o en suelo de la boca, por eso en pacientes con estadio II es recomendable la realización de un vaciamiento cervical profiláctico <sup>71</sup>.

En pacientes con estadio I, la incidencia de metástasis ocultas es generalmente menor a un 15-20 %, por lo que las indicaciones de realizar un vaciamiento profiláctico son controvertidas.

El grosor tumoral puede ser un parámetro a utilizar. En diversos artículos se ha visto que si el grosor tumoral es mayor de 2 a 4 mm, se asocia con la presencia de metástasis ocultas y reduce la supervivencia global y libre de recurrencia <sup>83, 84</sup>.

El problema es que el grosor tumoral no es fácilmente valorado, excepto que se realice un tratamiento quirúrgico en dos fases, la primera fase es para la extirpación del tumor primario, y la segunda para la realización del vaciamiento cervical si el grosor tumoral es mayor de 2 a 4 mm.

Generalmente en estos pacientes se realiza un vaciamiento cervical de los niveles I, II y III, ipsilateral y bilateralmente cuando la lesión afecta a la línea media.

Para los pacientes que son tratados con radioterapia de manera inicial, las indicaciones para la irradiación cervical son las mismas que para la cirugía.

El tratamiento adyuvante postoperatorio, como la radioterapia con o sin quimioterapia concurrente, está indicado para los pacientes que presentan márgenes próximos o positivos, invasión ósea o metástasis linfáticas cervicales. También se debe considerar cuando existe invasión linfovascular o perineural.

### ***Tratamiento de tumores en estadios avanzados (Estadio III y IV).***

En estos pacientes con tumores mayores de 4 cm o metástasis cervicales el tratamiento ideal es primero quirúrgico si es posible y posteriormente tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia concomitante.

Si el tumor es irresecable el tratamiento de elección será la quimiorradioterapia, o sólo la radioterapia cuando por el estado del paciente no pueda ser tratado con quimioterapia.

La exéresis tumoral en los cánceres de suelo de boca en estadios avanzados suele asociarse a la resección mandibular o mandibulectomía, que puede ser marginal o segmentaria y posterior reconstrucción con injertos microquirúrgicos que pueden ser fascio-cutáneos de la región radial del brazo o anterolateral de muslo, de peroné (óseo) o de cresta iliaca (óseo).

#### **I.2.8.b. Tratamiento quirúrgico.**

Para la planificación del tratamiento quirúrgico del paciente, tendremos en cuenta, en primer lugar el tratamiento de la tumoración; valoraremos la extensión de la exéresis, así como las vías de abordaje más adecuadas y la forma de reconstrucción; y en segundo lugar el tratamiento del cuello en función de la clínica y la existencia o no de metástasis cervicales.

El tratamiento quirúrgico suele ser de elección porque nos permite la exéresis con márgenes adecuados de la lesión y de los ganglios cervicales; y su posterior estudio histopatológico para re-evaluar al paciente y completar el tratamiento con quimiorradioterapia en los casos que sea necesario.

Existen dos principios a tener en cuenta con relación al tratamiento quirúrgico de los pacientes:

1. Evaluar cada caso e individualizar y planificar la resección tumoral basándose en un examen físico y radiológico.
2. Valorar la posibilidad de la realización de la resección en bloque y en continuidad con el vaciamiento cervical.

### ***Tratamiento quirúrgico del tumor primario.***

En los tumores que se localizan en el suelo de la boca, debemos valorar el abordaje quirúrgico, la resección tumoral, la necesidad o no de mandibulectomía y de la reconstrucción del defecto, más adelante se explica con detalle.

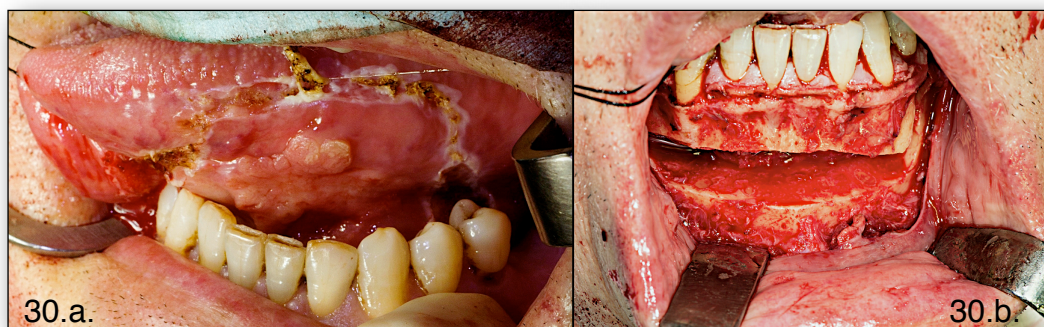
#### **Abordajes quirúrgicos.**

Los abordajes que se utilizan para tumores de suelo de la boca son:

- Abordaje intraoral.

El abordaje intraoral se utiliza para las lesiones premalignas, como la queratosis con displasia o la displasia severa-carcinoma in situ y para lesiones de carcinoma epidermoide pequeñas (estadio I y II), fácilmente accesibles (Figura 30.a y b).





*Figura 30.a. Abordaje intraoral. Marcación mediante bisturí eléctrico de lesión en suelo de boca y cara ventral de lengua. 30.b. Osteotomía marginal de mandíbula, para realizar la extirpación de la lesión en bloque.*

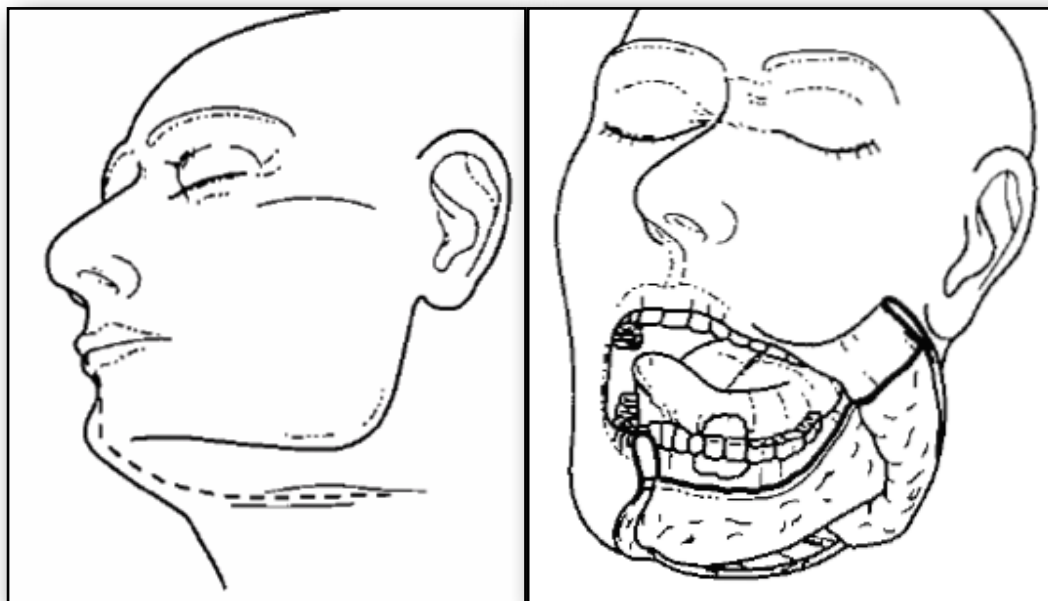
*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

#### - Colgajo de mejilla inferior.

Se prefiere por que permite una exposición satisfactoria del campo quirúrgico y la resección del tumor primario y los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales en monobloque.

Este abordaje conlleva la división del labio inferior y el mentón en su línea media, en todo su grosor hasta llegar a la sínfisis mandibular, la incisión desciende hacia la membrana tirohioidea, donde gira hacia la porción ipsilateral del cuello y el pliegue cutáneo superior del cuello.

Esta incisión horizontal debe localizarse a dos traveses de dedo del cuerpo mandibular para evitar la lesión de la rama marginal del nervio facial <sup>85</sup> (Figura 31).

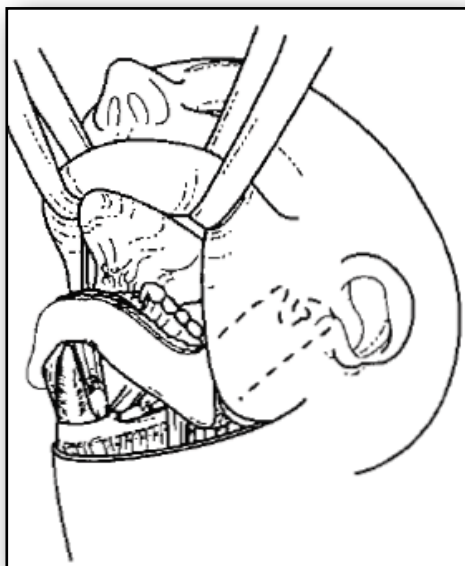


*Figura 31. Abordaje mediante un colgajo de mejilla inferior.*

*Fuente: Shah JP, Patel SG. Cirugía y Oncología de Cabeza y Cuello. Tercera edición. 2004. Elsevier. p. 173-234.*

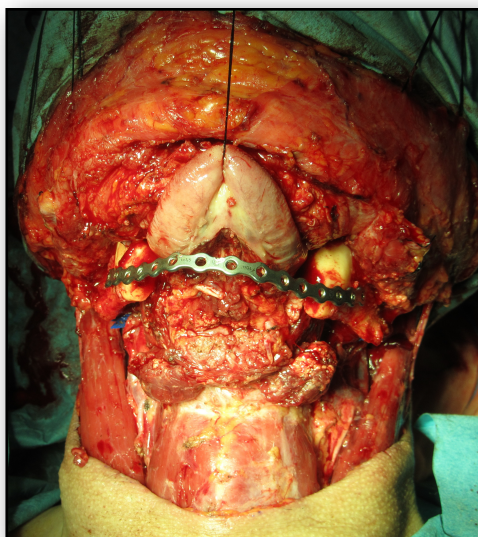
- Colgajo en visera.

Este colgajo tiene la ventaja sobre el anterior en que no divide el labio inferior y el mentón en la línea media, la incisión se extiende desde la apófisis mastoide de un lado hacia la del otro a lo largo de un pliegue cutáneo en la parte superior del cuello. Precisa de una incisión en la mucosa gingivobucal y gingivolabial, dividiendo todas las partes blandas laterales a la mandíbula, lo que permite la retracción y elevación del colgajo para exponer la cavidad oral. Presenta como desventaja que no se puede usar para tumores posteriores y que los pacientes se quedan con anestesia del mentón por sacrificio de los nervios mentonianos de forma bilateral <sup>85</sup> (Figura 32 y 33).



*Figura 32. Abordaje mediante un colgajo en visera.*

*Fuente: Shah JP, Patel SG. Cirugía y Oncología de Cabeza y Cuello. 3 Ed. 2004.  
Elsevier. p. 173-234.*



*Figura 33. Abordaje mediante colgajo de visera.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### *Resección tumoral.*

La escisión se realiza normalmente con bisturí eléctrico. Se puede realizar un cierre directo en lesiones muy pequeñas, o se puede dejar abierto para que se forme tejido de granulación y cicatrice por segunda intención. Cuando se deja cicatrizar por segunda intención existe el riesgo de que se produzca una fibrosis y contractura de la zona, con la consiguiente alteración de la función, por lo que en lesiones muy pequeñas se puede cubrir el defecto creado con un injerto cutáneo.

Cuando los tumores son más grandes la resección conlleva la exéresis de gran componente muscular y a veces óseo, por lo que precisa reconstrucciones más importantes con colgajos locales o microquirúrgicos.

La recurrencia a nivel local es un problema importante en los carcinomas epidermoides de suelo de boca. En estadio I la supervivencia a los 5 años va del 64 al 80%, en estadio II del 61 al 84%, en estadio III de 28 a 68%, y en estadios IV del 6 al 36% <sup>29</sup>.

### *Mandibulectomía.*

La mandíbula se considera en riesgo cuando el tumor se adhiere a ella, o se localiza cerca de la misma. Es preciso realizar una buena exploración física y radiológica para valorar la afectación de la misma.

La invasión de la mandíbula por el tumor se realiza a través de la superficie mucosa y las partes blandas submucosas hasta alcanzar la encía adherida; el periostio actúa de barrera protectora por lo que el tumor avanza hacia el alveolo. En los pacientes dentados, el tumor se extiende a través del alveolo dental a la porción trabecular del hueso e invade de esta forma. En el paciente desdentado, se extiende hacia arriba hasta la apófisis alveolar y después infiltra

los poros dentales en la apófisis alveolar y se extiende hacia la porción trabecular de la mandíbula <sup>85,86,87</sup>.

Los objetivos de la realización de una mandibulectomía son:

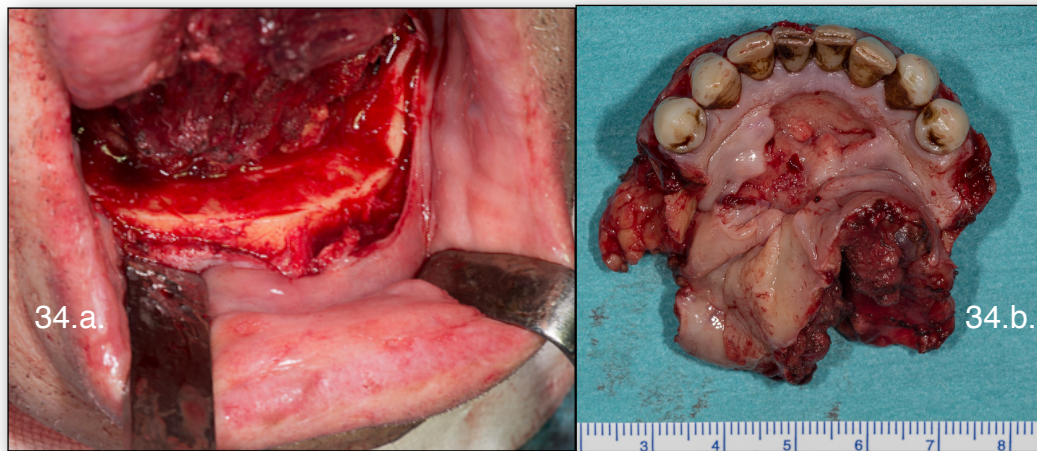
1. Obtención de bordes tridimensionales satisfactorios alrededor del tumor primario.
2. Extirpación de tumores primarios situados en la proximidad de la mandíbula.
3. Extirpación de hueso afecto en casos de erosión cortical mínima o de la apófisis alveolar de la mandíbula.

- Mandibulectomía marginal (Figura 34.a y b).

Se utiliza para resecar la apófisis alveolar, la placa lingual de la mandíbula o ambas en pacientes con tumores de la cavidad oral anterior. Se deben evitar los cortes en ángulo recto, ya que originan puntos de sobrecarga excesivos y posibilidad de fractura espontánea. El cierre puede ser por segunda intención o primario, pero éste último elimina el surco lingual o el bucal y dificulta la fabricación de una prótesis dental extraíble. Se puede reconstruir con un injerto cutáneo o con un colgajo de antebrazo (radial) o anterolateral de muslo.

Está contraindicada cuando existe invasión evidente de la parte trabecular de la mandíbula o en casos de infiltración masiva de partes blandas.

También se desaconseja en pacientes edéntulos irradiados o con una atrofia importante de las apófisis alveolares.



*Figura 34.a. Lecho quirúrgico tras la realización de la mandibulectomía marginal. 34.b. Pieza quirúrgica (mandíbula + lesión).*

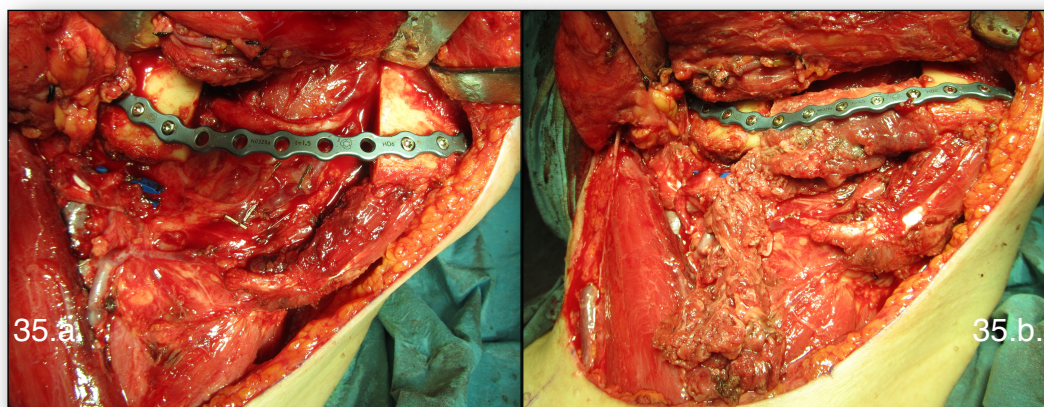
*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

- Mandibulectomía segmentaria.

Se utiliza en pacientes que presentan evidente invasión mandibular por un carcinoma en la cavidad oral, cuando se encuentra infiltrado el conducto o el nervio alveolar inferior por el tumor o hay una enfermedad masiva de las partes blandas adyacentes a la mandíbula.

La reconstrucción de estos pacientes, en la actualidad, se realiza normalmente con un injerto microvascularizado de peroné o de cresta iliaca (Figura 35.a y b).

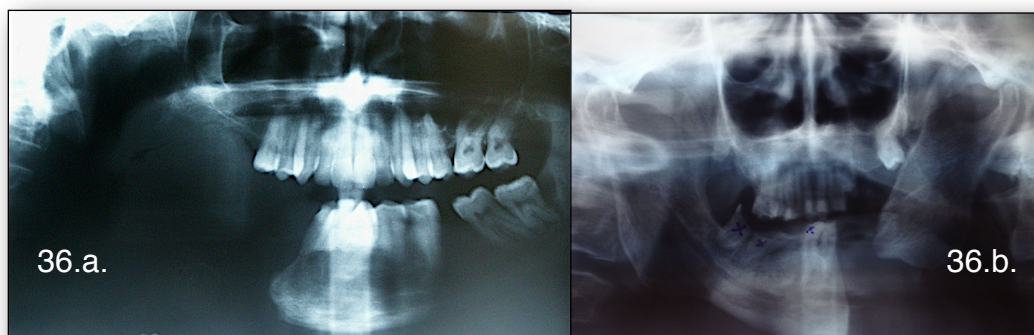




*Figura 35.a. Mandibulectomía segmentaria de cuerpo mandibular. 35.b. Reconstrucción con placa de reconstrucción y colgajo microquirúrgico de peroné.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Antiguamente cuando no se reconstruía a los pacientes, las deformidades estéticas y las alteraciones funcionales, tanto en el habla como en la masticación, eran muy severas (Figura 36.a y b).



*Figura 36.a Mandibulectomía segmentaria del cuerpo, rama y cóndilo mandibular derecho. 36.b.Mandibulectomía segmentaria del cuerpo mandibular derecho sin reconstrucción.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### *Reconstrucción del defecto.*

Las opciones para reconstruir el defecto se plantean en dos grupos de pacientes: los que no precisan de reconstrucción ósea y los que si precisan reconstrucción ósea.

Dentro de los primeros, que pueden haber sufrido una mandibulectomía marginal, las técnicas más utilizadas son las siguientes:

#### 1. Injerto cutáneo de espesor parcial o total.

Se utiliza para cubrir defectos con una profundidad intermedia en lesiones pequeñas de la cavidad oral. Una vez suturado hay que dejar en el lecho una gasa con terramicina u otra pomada suturada con seda de 3/0 y retirarla a la semana de la intervención. En muchas ocasiones, estos injertos no prenden o prenden de forma parcial, pero funcionan como un apósito biológico y permite la epitelización de la mucosa por debajo de los mismos. Normalmente el sitio donante es la piel de la región supraclavicular o región lateral de muslo.

Las ventajas de este injerto son que tenemos cantidades ilimitadas y que es fácil y rápido de sacar.

Las desventajas son que el injerto se puede contraer, que es avascular y por lo tanto impredecible en su comportamiento, sobre todo en mandíbulas irradiadas.



## 2. Aloinjerto de Matriz dérmica acelular.

Las contracturas y la morbilidad del sitio donante en los injertos cutáneos pueden ser evitados mediante el uso de aloinjertos de matriz dérmica acelular (Alloderm(R)), que también crea una capa mucosa no queratinizada. Este aloinjerto sirve como andamio para la migración celular, y se obtiene de piel de aloinjerto humano <sup>88</sup>.

La técnica quirúrgica para la aplicación de Alloderm en la cavidad oral es idéntica a la de un injerto de piel: preparación del lecho receptor, asegurar el injerto y el cuidado postoperatorio. Es recomendable el uso del material más delgado posible <sup>88</sup>.

Las desventajas de este aloinjerto son las mismas que para el injerto cutáneo.

## 3. Colgajo de platisma.

Fue introducido por Futrell en 1978, el colgajo miocutáneo de platisma es delgado, flexible y casi sin pelo <sup>88</sup>. Es útil en defectos que se continúan con la disección cervical. No es un colgajo muy popular, pero puede ser muy útil.

Las tasas de supervivencia de este colgajo van de un 80 a un 95 %, aunque la morbilidad que produce, como la necrosis de la piel, la epidermólisis y la formación de una fístula se han descrito entre un 10 y un 50 % <sup>88</sup>.

Las ventajas son:

- Es un colgajo fino y plegable.
- Su elevación es simple.
- Produce una morbilidad mínima en el sitio donante.
- Está localizado en el campo quirúrgico.

Algunos autores han informado que la radioterapia previa, la disección radical del cuello y la ligadura de la arteria facial son contraindicaciones para este colgajo.

#### 4. Colgajo submental.

Fue introducido por Martin en 1993, y puede ser usado como un colgajo pediculado o microvascularizado <sup>88</sup>. La vascularización del colgajo es a través de la arteria submental, rama de la arteria facial; es un colgajo miocutáneo con forma elíptica, puede ser más amplio cuanto más laxa es la piel. En su elevación, destaca que es preciso incluir en el colgajo el vientre anterior del músculo digástrico ipsilateral, ya que está estrechamente relacionado con la arteria submentoniana y en la disección hay que prestar atención para preservar el nervio marginal.

La principal desventaja de este colgajo, que es muy importante en el tratamiento del cáncer, es que compromete la disección cervical de los niveles Ia y Ib.

#### 5. Colgajo nasolabial.

Para defectos en el suelo de boca de tamaño pequeño a moderado se puede usar el colgajo nasolabial. Está descrito en obras históricas de Sushruta en el 600 a.C. y Esser lo realizó de base inferior en 1918 <sup>88</sup>.

Es un colgajo bastante seguro. La radioterapia, la disección cervical o el ligar la arteria facial no parecen afectar a la supervivencia del colgajo. Es una buena elección cuando no se puedan realizar otro tipo de reconstrucciones más agresivas.

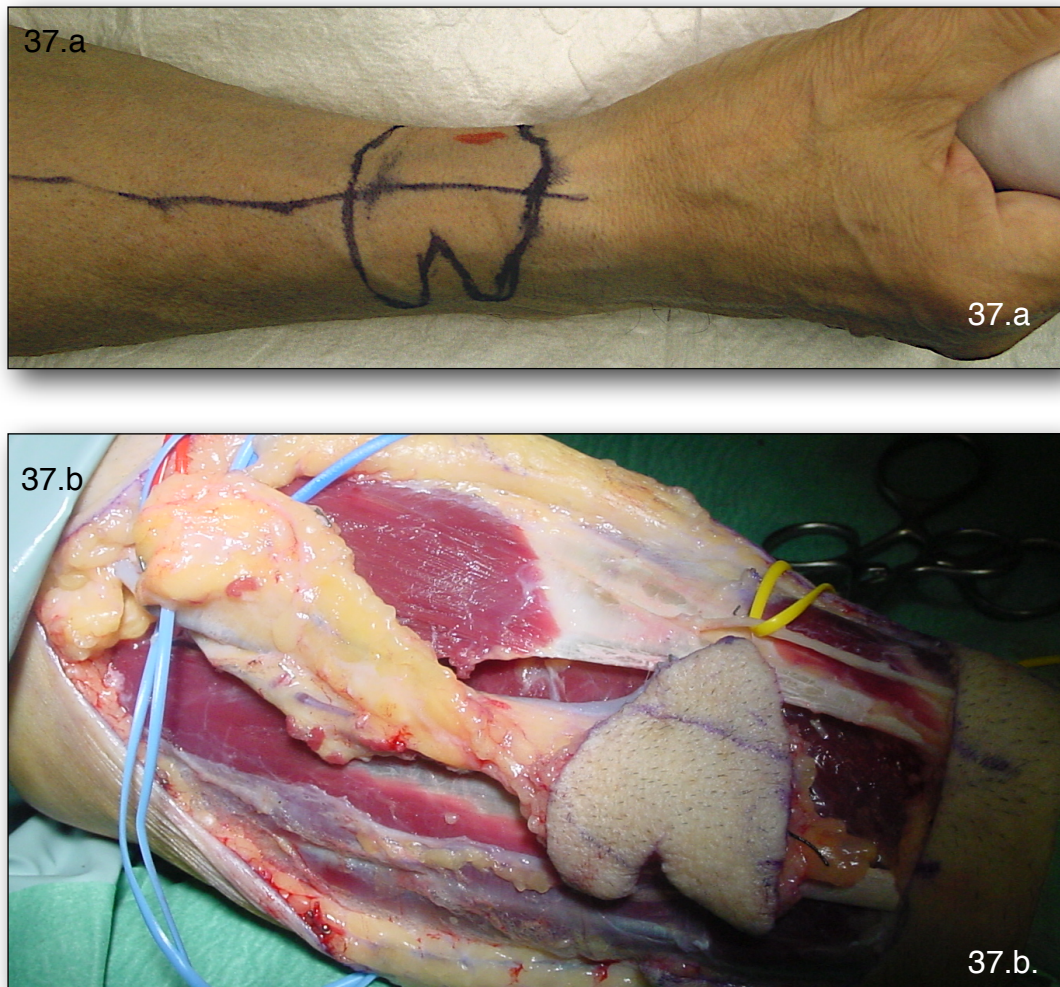
Es un colgajo fácil de realizar. El sitio donante está alejado del campo de irradiación, presenta una alta tasa de éxito y se puede usar para cubrir el hueso expuesto.

Las desventajas de este colgajo son que puede dejar una deformidad cosmética importante en la zona donante, debilidad facial (miocutáneo), tamaño limitado, el pedículo es vulnerable y puede presentar mucho vello en los hombres<sup>88</sup>.

#### 6. Colgajo libre microvascularizado antebraquial.

Fue usado por primera vez por Yang en 1978<sup>88</sup>. Está vascularizado por la arteria radial, por lo que es preciso la realización del test de Allen para valorar la circulación de la mano a través de la arteria ulnar. El colgajo se toma del brazo no dominante.

Las ventajas de este colgajo es que es muy fino y prácticamente sin vello, presenta una vascularización arterial segura, una vena de gran calibre, el pedículo es muy largo y puede tener sensibilidad (Figura 37.a y b).



*Figura 37.a. Planificación del colgajo microquirúrgico antebraquial. 37.b. Se observa el colgajo diseccionado y preparado para clampar los vasos.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Las desventajas son que requiere un equipo microvascular experto, ocupa mayor tiempo y la morbilidad en el sitio donante, que es una región estéticamente expuesta <sup>88, 89</sup> (Figura 38).



*Figura 38. Defecto estético en antebrazo.*

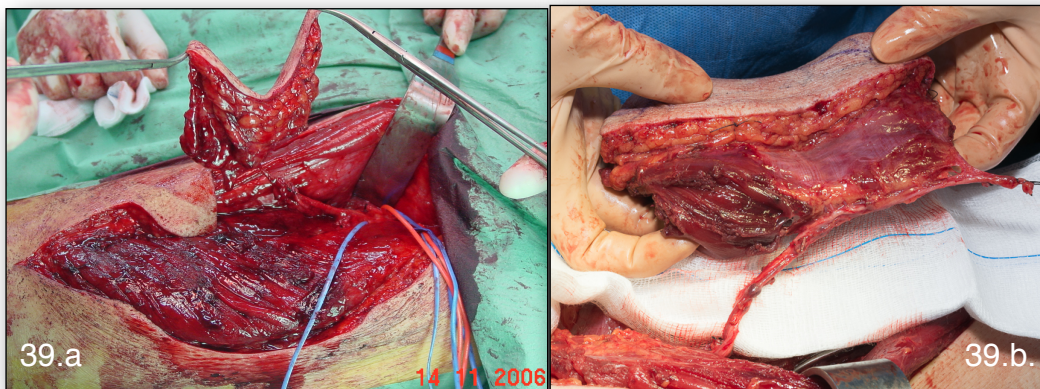
*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

#### 7. Colgajo libre microvascularizado anterolateral de muslo.

Es un colgajo fasciocutáneo, fue descrito por Song en 1984. Está irrigado por las perforantes de la rama descendente de la arteria femoral circunfleja lateral<sup>88</sup>.

El volumen de este colgajo es mayor que el radial, aunque depende del paciente y del panículo adiposo que presente.

Es un colgajo muy versátil. Puede ser solo fasciocutáneo o puede ser fasciomusculocutáneo si añadimos el vasto lateral. La paleta cutánea, sí presenta dos perforantes, las podemos dividir y convertirlo en quimérico. La morbilidad del sitio donante es baja, pero si el colgajo es muy ancho puede requerir un injerto cutáneo para su cierre (Figura 39.a y b).



*Figura 39.a. Colgajo fasciocutáneo de anterolateral de muslo. 39.b. Colgajo fasciomusculocutáneo de anterolateral de muslo.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Como desventajas, podemos mencionar la dificultad y variación en la vascularización, y el hecho de tener que adelgazarlo también puede conllevar un fracaso en los resultados <sup>89, 90,91,92</sup>.

Cuando se realiza una mandibulectomía segmentaria, en los pacientes con carcinomas del suelo de la boca tanto anterior como posterior, las posibilidades terapéuticas son los colgajos microvascularizados, dado que la colocación de placas de reconstrucción provoca la exposición de las mismas con el tiempo.

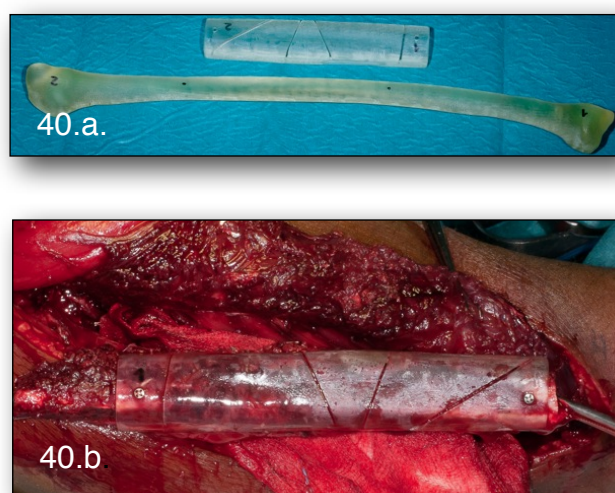
#### 1. Colgajo libre microvascularizado de peroné.

Fue realizado por Taylor en 1975 para la reconstrucción de un defecto traumático de tibia <sup>88</sup>. Chen y Yan, en 1983, describieron un colgajo osteocutáneo. La primera reconstrucción mandibular fue realizada por Hidalgo, con osteotomías del peroné para simular la forma de la mandíbula. La vascularización se realiza a



través de la arteria peronea, que es rama de la arteria tibial posterior y suele estar acompañada por dos venas <sup>88</sup>.

El peroné es un hueso muy largo y puede ser usado como colgajo óseo u osteocutáneo, además se puede sacar en “dos equipos”, la paleta cutánea es delgada y plegable. El pedículo vascular es largo y de calibre grande, haciendo las anastomosis fáciles de realizar. En mandíbulas dentadas la altura puede ser insuficiente por lo que se propone la realización de un colgajo doble o en sándwich. En pacientes con daño aterosclerótico severo o insuficiencia venosa no se debería de utilizar este colgajo, de todas maneras estudios radiológicos con Angio-TAC son utilizados para valorar la vascularización (Figura 40.a y b).



*Figura 40.a. Modelo estereolitográfico con guía para las osteotomías del peroné.*

*40.b. Modelo usado en el colgajo microquirúrgico del paciente.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

La morbilidad del sitio donante es baja, aunque algunos pacientes refieren dolor y debilidad al caminar, hay que evitar un síndrome compartimental por

hematoma y en casos donde se incluye paleta cutánea es preciso el cierre mediante injerto cutáneo <sup>89, 93, 94</sup>.

## 2. Colgajo libre microvascularizado de cresta iliaca.

Descrito en estudios anatómicos por Taylor en 1979, este colgajo permite la resección de una gran cantidad de hueso y su contorno natural provoca que sea muy popular su uso para la reconstrucción mandibular <sup>88</sup>. La vascularización se realiza a través de la arteria iliaca circunfleja profunda, se puede resear de 14 a 16 cm de hueso con componente muscular si se precisa. Para la colocación de implantes osteointegrados es un hueso muy útil por su altura y se utiliza en pacientes donde el colgajo de peroné no se puede usar. Las desventajas son la poca versatilidad de la paleta cutánea y el gran grosor del colgajo que puede dificultar su colocación.

La morbilidad del sitio donante puede dar lugar a dolor, hernias, neuropatía, e impotencia. Se pueden dañar los nervios iliohipogástricos e inguinal.

La longitud del pedículo vascular es limitada, unos 7 cm y pueden ser necesarios injertos venosos, además el drenaje venoso puede ser comprometido, por lo es recomendable una segunda anastomosis venosa, aumentando también el tiempo quirúrgico <sup>88, 89</sup>.

### *Irresecabilidad del tumor primario.*

Se debe a la dificultad para conseguir márgenes libres tumorales. Actualmente, con las técnicas de reconstrucción es más un problema del paciente que de la exéresis.



En principio se decide no realizar un tratamiento quirúrgico en pacientes que presenten una tumoración muy grande, mayor de 6 cm, que infiltre piel o hipofaringe, o con metástasis cervicales con afectación de la arteria carótida.

Normalmente, es un problema del estado de salud y los antecedentes médicos del paciente o incluso la propia decisión del paciente o sus familiares.

### ***Linfadenectomias. Tratamiento quirúrgico del cuello.***

El primer artículo con una sistemática en la disección radical de cuello fue realizado por el Dr. George Crile en el Journal of the American Medical Association en 1906, que presentó los resultados de 132 pacientes con cáncer de cabeza y cuello con una supervivencia a los tres años de 60 pacientes y fue popularizado por Hayes Martin, un gran defensor del vaciamiento radical <sup>95, 96</sup>.

Fue en los años 60 cuando el término y la técnica del vaciamiento ganglionar funcional fue introducido por un profesor Argentino, Osvaldo Suarez, quién era anatomista y otorrinolaringólogo <sup>96</sup>.

La clasificación de los vaciamientos cervicales se comenzaron a crear en 1988 por el “Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery” (AAO-HNS) y por el “Educational Comitee of the American Society for Head and Neck Surgery” (ASHNS) y se publicaron como una monografía en 1991. En 1998 se decidio realizar una revisión de la clasificación por la “American Head and Neck Society” (AHNS), que fue introducida en 2001 <sup>97</sup> (Tabla 12).

*Tipos de disección cervical.*

Las definiciones de todos los tipos de vaciamentos cervicales se basan en el vaciamiento cervical radical, que se considera el procedimiento estándar básico para todas las linfadenectomías cervicales. Cuando se preserva una o más de una estructura no linfática se denomina vaciamiento cervical radical modificado; cuando se preserva uno o más de un grupo o niveles ganglionares que normalmente son diseccionados en el vaciamiento radical, se denomina vaciamiento cervical funcional o selectivo. Cuando se disecan grupos ganglionares o estructuras no linfáticas que no se incluyen en el vaciamiento radical, se denomina vaciamiento cervical extendido <sup>97</sup>.

Los niveles se han subdividido y están explicados de forma detallada en el apartado de diagnóstico (Página 38 y 39).

*Tabla 12. Clasificación de los vaciamentos cervicales.*

| <b>Clasificación de 1991</b>                                                                                   | <b>Clasificación de 2001</b>                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Vaciamiento cervical radical.                                                                               | 1. Vaciamiento cervical radical.                                                                                                               |
| 2. Vaciamiento cervical radical modificado.                                                                    | 2. Vaciamiento cervical radical modificado.                                                                                                    |
| 3. Vaciamiento cervical funcional.<br>a. Supraomohioideo.<br>b. Lateral.<br>c. Posterolateral.<br>d. Anterior. | 3. Vaciamiento cervical funcional. Cada variación se describe como VCF (SND) y entre paréntesis los niveles cervicales o subniveles removidos. |
| 4. Vaciamiento cervical extendido.                                                                             | 4. Vaciamiento cervical extendido.                                                                                                             |

Se describen a continuación los distintos tipos de vaciamientos cervicales:

1. Vaciamiento cervical radical.

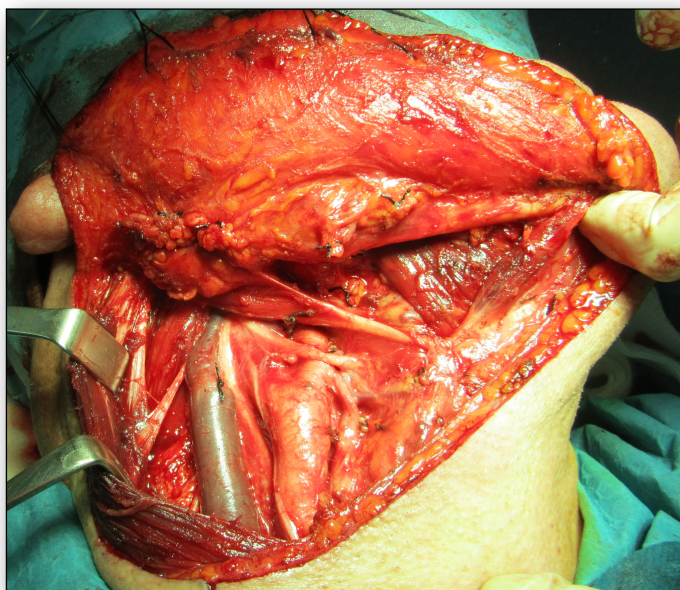
Consiste en el vaciamiento ipsilateral de todos los grupos de ganglios linfáticos que se localizan desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula, desde el borde lateral del esternocleidomastoideo, hueso hioides y del vientre anterior del músculo digástrico contralateral medialmente, al borde anterior del músculo trapecio. Se incluyen todos los grupos ganglionares desde el I hasta el V, el nervio espinal accesorio, el esternocleidomastoideo y la vena yugular interna. Este vaciamiento no incluye la resección de los ganglios suboccipitales, los periparotídeos (excepto los intraparotídeos localizados en la parte posterior del ángulo submandibular), los ganglios bucinadores, retrofaríngeos y los ganglios del compartimento anterior.

2. Vaciamiento cervical radical modificado.

Consiste en la resección de todos los ganglios linfáticos de los grupos I al V, pero se conserva al menos una estructura no linfática, como el nervio espinal accesorio y el esternocleidomastoideo o la vena yugular interna. Hay que especificar que estructura se mantiene.

3. Vaciamiento cervical funcional o selectivo.

Se denomina vaciamiento cervical funcional en los que se mantiene al menos un grupo ganglionar del I al V, de acuerdo con el patrón de invasión de cada tumor. En la cavidad oral normalmente se realiza la exéresis de los grupos I, II, III en cuellos clínicamente negativos (Figura 41).



*Figura 41. Vaciamiento cervical funcional de los niveles I, II y III.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

#### 4. Vaciamiento Cervical Extendido.

Se refiere a los casos en los que se realiza la exéresis de uno o más grupos ganglionares o estructuras no ganglionares, que no son incluidas en el vaciamiento cervical radical, por ejemplo, arteria carótida, nervio hipogloso, nervio vago, músculos paraespinales, etc.

En pacientes con estadios iniciales (estadio I y II), donde el cuello es clínica y radiológicamente negativo, la decisión de realizar una linfadenectomía profiláctica sigue siendo un tema controvertido. En algunos artículos describen que la diseminación microscópica extracapsular y los depósitos a los tejidos blandos tienen una alta prevalencia en los pacientes con cuellos clínicamente negativos, por lo que es recomendable la realización de un vaciamiento cervical funcional de los niveles I al III <sup>98</sup>.

En estudios retrospectivos se ha visto una incidencia de metástasis ocultas desde un 23 % hasta un 43 %, se ha visto que la calidad de vida es equivalente entre los pacientes que sufrieron un vaciamiento cervical funcional y los que no; además la política de “esperar y ver” añade mucha morbilidad, mientras que los vaciamientos cervicales funcionales han demostrado ser preventivos en los estudios clínicos randomizados. Por todo ello se considera que la disección cervical electiva es la opción correcta <sup>99</sup>.

La opción quirúrgica no es la única, se puede tratar con radioterapia tanto el tumor primario, como el cuello de forma preventiva. Los efectos secundarios como la mucositis, la xerostomía y sus secuelas dentales, los cambios eritematosos de la piel, la fibrosis subcutánea, la estenosis de la arteria carótida y la osteoradionecrosis, son mucho mayores y afectan a la calidad de vida del paciente; por lo que junto a la alta tasa de recidivas locales y regionales, que se manejan peor después de la radioterapia, se prefiere el tratamiento quirúrgico inicial de estos pacientes <sup>99, 100, 101, 102, 103</sup>.

En estadios tardíos (Estadio III y IV), se realizan vaciamientos cervicales funcionales (I-V o I-IV), radicales y radicales modificados según la afectación. Es conveniente realizar un tratamiento complementario con radioterapia postoperatoria en aquellos casos en los que los pacientes presenten factores de riesgo patológicos (pN2/3 o invasión extracapsular o márgenes de resección positivos), dado que combinando los tratamientos el control regional de la enfermedad es mayor <sup>104, 105, 106, 107, 108</sup>.

### *Irresecabilidad cervical.*

Los criterios de irresecabilidad cervical son la invasión de la arteria carótida interna, que se puede sospechar en estudios radiológicos cuando no exista un plano graso alrededor de la arteria carótida interna en un ángulo mayor o igual

a 270°; cuando exista invasión cutánea directa por diseminación tumoral y cuando infiltre mediastino, el espacio prevertebral o el espacio vertebral.

### ***Ganglio centinela.***

El ganglio centinela consiste en la inyección submucosa peritumoral de nanocoloides marcados con Tc99m, como mínimo en 4 puntos un día antes de la cirugía, posteriormente se realiza la linfoescintigrafía, marcando en la piel del paciente la localización del ganglio centinela. Al día siguiente, antes de la cirugía, se repite la inyección submucosa peritumoral, se rastrea con una sonda captadora de rayos gamma, y se realiza la extirpación del ganglio radiopositivo con el contaje más alto y estudio anatomopatológico del mismo <sup>109</sup>.

Los pacientes en estadios precoces suelen ser tratados con vaciamientos cervicales electivos que conllevan diversas complicaciones estéticas y funcionales. Las complicaciones estéticas son la larga cicatriz y la asimetría cervical. Las funcionales son la disfunción aguda o crónica del hombro y la paresia del nervio marginal, que puede conllevar a un incompleto sellado labial. Si la realización del ganglio centinela puede evitar la realización del vaciamiento cervical en aquellos en los que la prueba sale negativa, se pueden evitar muchas secuelas en este grupo de pacientes <sup>110, 111, 112</sup>.

Algunos autores han determinado que el ganglio centinela es una técnica más económica a largo plazo para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer oral que el vaciamiento cervical o el seguimiento estrecho y que es un excelente método de estadiaje para carcinomas en estadios precoces.

En los estudios de Werner *et al.* <sup>113</sup> se identificaron correctamente el estadio de la enfermedad metastásica cervical en un 97% de los pacientes cuando

se identificaban 3 ganglios linfáticos centinelas. Si sólo se analizaba el ganglio linfático con mayor actividad, un 39 % de los pacientes hubieran sido falsos negativos, por otra parte un 3 % de los pacientes fueron diagnosticados de metástasis cervicales por el vaciamiento cervical electivo. Por lo tanto, la realización de un único ganglio linfático centinela puede dejar a muchos pacientes sin el diagnóstico correcto.

Todavía sigue siendo un tema muy controvertido y estudiado para carcinomas de cabeza y cuello, y precisa de más estudios para valorar la utilidad real del procedimiento <sup>114, 115</sup>.

### ***Complicaciones postquirúrgicas.***

En función de la resección, del método de reconstrucción elegido y común a todas las cirugías se pueden presentar deformidades cosméticas o deterioro funcional. Gracias a los injertos microquirúrgicos, a los avances en las técnicas y a los enfoques de conservación de órganos, estos son cada vez menos comunes de lo que eran en el pasado. De todas maneras, se pueden presentar complicaciones derivadas del daño de estructuras nerviosas, vasculares, edema, linfedema, hemorragias, dehiscencias, fístulas, etc; además de la angustia emocional y psicológica (Figura 42).



*Figura 42. Dehiscencia de herida por sobreinfección cervical.*

*Fuente: Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

### **I.2.8.c. Tratamiento radioterápico.**

La radioterapia es una importante modalidad de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello. Se puede utilizar como tratamiento principal, sola o junto a la quimioterapia, para preservar el órgano o posterior a la cirugía.

#### ***Generalidades.***

La radiación ionizante produce la muerte celular por varios mecanismos, como la lesión del ADN y la alteración de la membrana celular. El porcentaje de células que sobrevive a una dosis dada de radiación depende de muchos factores: tipo de radiación (transferencia de energía lineal alta o baja), tamaño de la dosis, condiciones ambientales (oxigenación o hipoxia) y obviamente el tipo de tumor.



Por lo que después de una dosis fraccionada convencional de 200 cGy, entre el 20 % y el 80 % de las células irradiadas sobrevive, dependiendo de la histología del tumor, y esto puede explicar el espectro de radiosensibilidad encontrado en la práctica clínica.

Además son más sensibles cuando están en las fases G2 y M del ciclo celular. Un tumor cuenta con células que están en diferentes fases del ciclo celular y se están dividiendo asincrónicamente. Después de la exposición a la radiación ionizante, las células supervivientes sufren una sincronización parcial como consecuencia de una detención en G2 que frena a las células en una fase más radiosensible.

Otro factor es la cantidad de oxígeno en el ambiente tisular, cuando están en un ambiente de oxígeno al 100 % son tres veces más radiosensibles que las completamente anóxicas. Las células tumorales que se encuentran en el centro de tumores voluminosos están anóxicas por que se encuentran a más de 150 micras de los vasos sanguíneos, esto va cambiando a medida que la radiación destruye las células de la periferia y las células centrales se van acercando a los capilares.

La unidad de dosis de la radiación absorbida es el Gray (Gy), que se define como la absorción de un julio de energía por kilogramo de la materia (agua o tejido humano). Un Gy equivale a 100 centigray (cGy) o 100 rads (la unidad de medida utilizada anteriormente). La energía de la radiación determina la profundidad de penetración en el tejido, así como la naturaleza de la interacción atómica <sup>116</sup>.

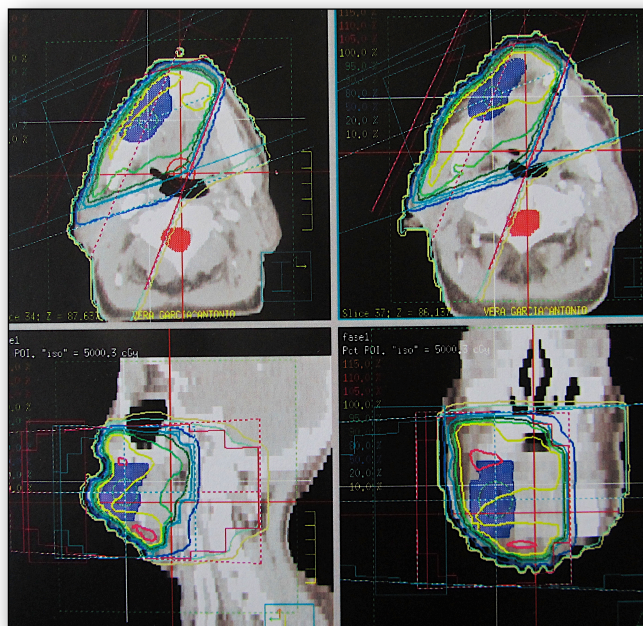
La radiación puede ser administrada por una fuente de haz externo o por el uso de cualquiera de los implantes de braquiterapia intersticial o técnicas intracavitarias.

### ***Planificación del tratamiento y fraccionamiento.***

La simulación es el primer paso para definir los campos de radiación. Se puede utilizar la fluoroscopia o la TAC, para determinar los campos de tratamiento alrededor de la zona del tumor, los ganglios linfáticos y los tejidos adyacentes en riesgo. Se digitalizan sobre los cortes del TAC los contornos del tumor y los órganos vitales como la médula espinal, el tronco del encéfalo, los nervios ópticos, el quiasma óptico y las órbitas, para planificar la dosis máxima en el centro del tumor y la dosis máxima que pueden aceptar estructuras vitales como las descritas anteriormente (Figura 43).

La radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) es la técnica estándar actual para el tratamiento de radioterapia, se incluye dentro de esta la IMRT. La planificación tridimensional se basa en la información que se obtiene de las tomografías computarizadas, a diferencia de las técnicas antiguas que usaban la planificación bidimensional basadas en la simulación de las películas de rayos X. Con ésta técnica la relación entre el tumor del paciente y la anatomía normal se utiliza para emitir una dosis de radiación que se ajusta al volumen de destino y minimiza la exposición a otras estructuras. Las dosis se calculan en tres dimensiones, y se requiere un sistema de planificación muy sofisticado.

La IMRT es una forma avanzada de radioterapia conformada en 3D, se denomina radioterapia de intensidad modulada. Ésta utiliza la intensidad de haz de radiación no uniforme con el objetivo de maximizar la dosis de radiación para el volumen de tratamiento planificado y reducir al mínimo la irradiación de tejido normal fuera de la zona diana <sup>117</sup>.



*Figura 43. Planificación de la dosis máxima de radiación en el centro del tumor.*

*Fuente: Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de la Arrixaca.*

Se ha visto en estudios recientes que la IMRT disminuye los efectos secundarios, principalmente la xerostomía, consiguiendo que las glándulas parótidas se recuperen mejor y se mantenga la función salivar <sup>118</sup>.

La radioterapia guiada por imágenes o IGRT, utiliza imágenes de alta resolución para guiar las dosis de radiación en cada tratamiento, no sólo en la planificación. Esto es debido a que los errores diarios en la colocación del enfermo pueden estar en un rango entre tres a diez milímetros. Para compensar estos errores se deja un margen de cinco a diez milímetros de tejido normal en el volumen principal de tratamiento con la toxicidad que eso crea; por esto la IGRT disminuye este error de forma considerable. La IGRT permite el ajuste del plan de tratamiento de acuerdo con los cambios en el tamaño tumoral o por el

desplazamiento normal de los órganos durante las seis o siete semanas de tratamiento <sup>119, 120</sup>.

El tamaño tumoral puede variar considerablemente durante el tratamiento, al igual que los órganos circundantes, debido a la pérdida de peso y al daño de la radiación a los tejidos, por eso se plantea la replanificación del tratamiento. Esto puede aumentar considerablemente los costes del tratamiento y precisar más mano de obra, por lo que hay que valorar bien si es beneficioso. La replanificación es importante después de la quimioterapia de inducción <sup>121</sup>.

El fraccionamiento convencional usa 180-200 cGy por fracción, una sesión al día, cinco días a la semana, durante seis y media a siete semanas para alcanzar una dosis total de 6.500-7.000 cGy, las regiones del cuello que se cree que contienen enfermedad subclínica se tratan de manera electiva con 50 Gy en 25 fracciones. Si está afectado con enfermedad se trata con 60 Gy en 30 fracciones. Este calendario y dosis pueden no ser el más adecuado para el cáncer de cabeza y cuello, y han surgido otros tipos de fraccionamiento en función de la respuesta tisular, de la duración del tratamiento, y del número y tamaño de las fracciones <sup>122</sup>.

Debido a esto han surgido fraccionamientos alterados como son:

- *Hiperfraccionamiento*: Se cree que funcionan mejor con los tumores que proliferan más lentamente. Usan una menor dosis por fracción (115-120 cGy) que el convencional, se administra una fracción cada 8 o 12 horas. La dosis total es mayor (7.440-8.160 cGy) y la duración total del tratamiento es similar al convencional.

- *Fraccionamiento acelerado*: Se utiliza la misma dosis que el convencional, pero se administra una dosis cada 8-12 horas, la dosis total es la misma y la duración del tratamiento más corta, se usa para los tumores de crecimiento muy rápido.

- *Hipofraccionamiento*: Se usa mayor dosis por fracción (600-800cGy), y se separan entre sí varios días, la dosis total es menor (2.100-3.200 cGY) que el convencional y la duración total del tratamiento es más corta.

### ***Tipos de radioterapia.***

#### ***Braquiterapia.***

La braquiterapia es lo opuesto a la teleterapia (radiación administrada desde una fuente distante del tumor). Utiliza radioisótopos para aplicar la radiación directamente en el tumor, que puede ser permanente o una exposición temporal, después de la cual se retira la fuente. La radiación alcanza una distancia corta en la región diana deseada, y su intensidad cae rápidamente con la distancia. La braquiterapia puede: ser de tasa de dosis baja, que administra una radiación continua a una tasa de 40 a 200 cGy/hora, o de dosis alta, administrando más de 1.200 cGy/hora. Los radioisótopos utilizados con mayor frecuencia son el I 125 y el Ir 192.

En lesiones de lengua y suelo de boca se puede usar la braquiterapia para el control local, sola o junto con radioterapia externa, con resultados óptimos, pero con complicaciones importantes como la necrosis de partes blandas y óseas, por lo que se mantiene como un tratamiento adyuvante a la cirugía.

### *Radioterapia Primaria.*

En paciente con tumores muy grandes, donde se deben sacrificar órganos como la lengua, pueden ser candidatos a técnicas de conservación de órganos utilizando quimioterapia y radioterapia, reservando la cirugía como método de rescate.

### *Radioterapia Preoperatoria.*

Se utiliza una dosis total de 5.000-6.000 cGy en fracciones diarias únicas de 180-200 cGy, cinco días a la semana. Se espera entre cuatro y seis semanas desde la finalización de la radioterapia para realizar la intervención quirúrgica.

### *Radioterapia Postoperatoria.*

La radioterapia postoperatoria se administra cuando el riesgo estimado de recurrencia locorregional es mayor al 20%. Las indicaciones para administrar la radioterapia postoperatoria son las siguientes:

#### 1. Factores del tumor primario:

- Lesiones T3 y T4 localmente avanzadas.
- Histología de alto grado.
- Presencia de invasión perivascular o perineural.
- Márgenes positivos o próximos al borde de resección quirúrgica.
- Dudas sobre la idoneidad de la cirugía, independientemente de la histología o los márgenes del tumor.
- Bordes del tumor infiltrantes en vez de “empujadores”.

## 2. Factores de los ganglios cervicales:

- Estadio N, mayor de N1.
- Contaminación quirúrgica previa a la cirugía.
- Presencia de extensión extracapsular macro o microscópica.

La radioterapia postoperatoria presenta múltiples ventajas, como son:

- No se retrasa la cirugía.
- No se limita la dosis de radiación.
- Permite una evaluación quirúrgica, evaluación histopatológica y biológica completa del tumor y los ganglios linfáticos.

Las desventajas son que puede retrasarse si la recuperación quirúrgica es lenta y puede disminuir la oxigenación tisular, empeorando la muerte celular por radiación <sup>123</sup>.

### ***Radioquimioterapia.***

La quimioterapia actúa como radiosensibilizador y tiene efectos citotóxicos directos, aumentando, por tanto el control locorregional puede erradicar la enfermedad microscópica sistémica reduciendo el riesgo de metástasis a distancia. El control locorregional combinado con el descenso de metástasis produce un aumento en la supervivencia. Todo ello nos lleva a determinar que la asociación de la quimioterapia y la radioterapia mejora el tratamiento de los tumores de la cavidad oral <sup>124</sup>.

La forma óptima de integrar la radioterapia con la quimioterapia no esta clara, existiendo distintas posibilidades:

- Quimioterapia de inducción: Se administra un tratamiento de quimioterapia antes de la radioterapia definitiva.
- Quimiorradioterapia concurrente: La administración de la quimioterapia es al mismo tiempo que la radioterapia.
- Quimiorradioterapia secuencial: Consiste en la administración de la quimioterapia de inducción seguida de la administración simultánea de la quimioterapia junto con la radioterapia.

### ***Seguimiento y complicaciones.***

Los pacientes en tratamiento con radioterapia son evaluados semanalmente durante el tratamiento o hasta que se recuperen, el resto se valoran mensualmente durante los dos meses siguientes.

Las complicaciones o toxicidad de la radioterapia es la principal limitación para su uso. Se puede dividir en:

- Toxicidad aguda: mucositis, radiodermitis, alteración del sentido del gusto, xerostomía, candidiasis, etc.
- Toxicidad tardía: alopecia, sequedad cutáneomucosa, atrofia cutáneomucosa, fibrosis del tejido subcutáneo, linfedema, estenosis faringolaríngicas, retraso en la cicatrización de las heridas, caries, xerostomía permanente, trismus, osteorradionecrosis, necrosis de los tejidos blandos, necrosis cartilaginosa,



hipofunción del sistema endocrino, alteraciones nerviosas, desmielinización progresiva, mielitis transversa, síndrome de L'Hermitte, otitis media serosa, hipoacusia, alteraciones visuales, sinusitis, fibrosis pulmonar, neoplasias radioinducidas.

Como tratamiento complementario, en los casos en que la respuesta al tratamiento radioterápico es incompleta o hay evidencia de enfermedad residual, se plantea la realización de un vaciamiento cervical. Cuando los pacientes presentan de forma inicial enfermedad ganglionar N3, independiente de la respuesta al tratamiento, algunos autores abogan por la realización del vaciamiento cervical.

#### **I.2.8.d. Tratamiento quimioterápico.**

La quimioterapia se ha utilizado para el tratamiento de tumores de la cavidad oral recidivantes o metastásicos con intención paliativa. Actualmente ha adquirido un papel importante para el tratamiento de manera adyuvante y coadyuvante, para intentar mejorar las tasas de curación y los resultados funcionales. Se aplica tanto en los pacientes inoperables como en los que prefieren una técnica de conservación de órganos.

#### ***Agentes antineoplásicos.***

Los agentes antineoplásicos se clasifican en:

- Alquilantes: ciclofosfamida, ifosfamida. Interaccionan con las bases del ADN.
- Antimetabolitos: metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina. Son fármacos que se parecen a los metabolitos normales y compiten como sustratos por la actividad

enzimática, dando lugar a una inhibición directa o indirecta de la síntesis de ácidos nucleicos.

- Productos naturales y sus derivados: doxorubicina, alcaloides de la vinca, taxanos, etc.
- Otras sustancias: cisplatino, carboplatino, dacarbacina.

En el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, se ha demostrado que el cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo, plactaxel, docetaxel, ifosfamida y gemcitabina, son útiles para el tratamiento del mismo.

### ***Factores que influyen en la respuesta.***

Los factores que pueden influir en las tasas de respuesta a los antineoplásicos son:

#### **1. Factores relacionados con el tumor:**

- Histología.
- Grado.
- Volumen.
- Vascularización.
- Tratamiento previo.

#### **2. Factores relacionados con el huésped.**

- Comorbilidad médica.
- Estado general.
- Cumplimiento terapéutico.

- Situación inmunitaria.
- Extensión del tratamiento anterior.

### 3. Factores relacionados con el fármaco.

- Tipo de fármaco y dosis.
- Monoquimioterapia o poliquimioterapia.
- Vía de administración.
- Combinación con un tratamiento locorregional definitivo.
- Tipo de administración: secuencial o concomitante.
- Índice terapéutico: toxicidad y efectos secundarios.

#### ***Tipos de quimioterapia.***

Existen diversas formas de administrar la quimioterapia:

- *Quimioterapia neoadyuvante o de inducción*: Es la que se administra antes de un tratamiento quirúrgico o radioterápico. Disminuye el estadio tumoral y es un factor pronóstico <sup>125</sup>. La quimioterapia de inducción puede tratar la enfermedad metastásica a distancia subclínica sin demora <sup>126</sup>.
- *Quimioterapia adyuvante o coadyuvante*: Es la que se administra después del tratamiento principal, para disminuir la incidencia de diseminación del cáncer a distancia.
- *Quimioterapia concomitante o concurrente*: es la que se administra a la vez junto con la radioterapia, para potenciar su efecto, integrando los efectos locorregional y sistémico desde el comienzo. Presenta tasas de respuestas más altas.

La terapia secuencial, que consiste en la combinación de la quimioterapia de inducción seguida de la quimiorradioterapia concurrente, puede combinar los beneficios de ambas. Sin embargo, la adición de la quimioterapia a la radioterapia puede estar asociada a un aumento de la toxicidad, lo que puede limitar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y retrasar el tratamiento definitivo. Por otra parte, el uso de la quimioterapia de inducción puede crear resistencia cruzada a la posterior radioterapia o quimiorradioterapia.

### ***Régimen de quimioterapia.***

- Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo más quimiorradioterapia <sup>127</sup>:

El docetaxel se administra el primer día, a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso diluido en 250 ml de suero salino, en 60 minutos.

El cisplatino se administra el primer día, a 100 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, diluido en 250 ml de suero salino, de 30 minutos a tres horas.

El fluorouracilo se administra desde el primer día hasta el cuarto, a una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>/día intravenoso diluido en 500 a 1000 ml de suero salino de forma continua durante 24 horas.

Previo al tratamiento hay que tener en consideración la hidratación para evitar la nefrotoxicidad, el riesgo alto de náuseas y vómitos, la profilaxis de la infección (neutropenia de grado 3-4), profilaxis de las reacciones a las infusiones (dexametasona), etc.

- Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo más radioterapia <sup>127</sup>:

El docetaxel se administra el primer día, a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso diluido en 250 ml de suero salino, en 60 minutos.

El cisplatino se administra el primer día, a 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, diluido en 250 ml de suero salino, en 60 minutos.

El fluorouracilo se administra desde el primer día hasta el cuarto, a una dosis de 750 mg/m<sup>2</sup>/día intravenoso diluido en 500 a 1000 ml de suero salino de forma continua durante 24 horas.

Se tienen que tener las mismas consideraciones que para el régimen anterior.

- Cetuximab para el cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

Se administra cetuximab el primer día a una dosis de 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, introducido en 120 minutos.

Semanalmente, comenzando desde el octavo día se administra cetuximab a una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, si se tolera previamente, se debe administrar durante 60 minutos.

Estos regímenes son ejemplos a seguir, pueden existir múltiples combinaciones aceptadas.

El intervalo entre la quimioterapia de inducción y la radioterapia o quimioradioterapia no debe sobrepasar las tres a cinco semanas, que es el tiempo necesario para la mucosa y la médula ósea en recuperarse del tratamiento inicial,

todo lo que sea retrasarlo se asocia a peor control del tumor y aumenta el riesgo de recaída locorregional <sup>128,129</sup>.

### ***Efectos secundarios.***

Los efectos secundarios de la quimioterapia son las náuseas, y vómitos, alopecia, supresión de las series sanguíneas (infección, anemia y hemorragia), disfunción renal, hipocusia, neuropatía y efectos sobre la fecundidad.

## **I.2.9. PRONÓSTICO**

La búsqueda de los factores que determinan el pronóstico en cualquier patología tumoral es un objetivo básico, que nos guiará en la elección del tratamiento y las expectativas de supervivencia del paciente.

### **I.2.9.a. Factores pronósticos generales.**

#### ***Edad.***

Suele aparecer entre las décadas de los 50 hasta los 80 años, aumentando la posibilidad de padecerlo a mayor edad. En pacientes menores de 40 años es muy raro encontrarlo, aunque se han descrito incidencias entre el 0,4% y el 3,6%. Algunos estudios indican que los pacientes jóvenes tienen peor pronóstico que los mayores, pero en otros se ha visto que en ambos grupos tienen la misma supervivencia <sup>130, 131,132, 133</sup>.

Los pacientes ancianos no exhiben necesariamente peores tasas de supervivencia, por lo que la edad elevada no debería ser motivo para la elección del tratamiento <sup>134</sup>.

Actualmente se sabe que los cánceres relacionados con el VPH tienen mayor prevalencia en los pacientes jóvenes y mejor respuesta al tratamiento <sup>135, 136</sup>.

### ***Sexo.***

El sexo femenino se caracteriza por tener peor pronóstico que el masculino.

### ***Otros.***

La inmunidad, el uso de transfusiones sanguíneas, la tardanza en administrar la radioterapia, el estado general del paciente, comorbilidades, los tratamientos previos, una anestesia prolongada, historia de hepatitis, etc, son factores adversos para la supervivencia <sup>137,138</sup>.

## **I.2.9.b. Factores pronósticos clínicos e histológicos.**

### ***Tamaño de la lesión.***

Normalmente a mayor tamaño tumoral peor pronóstico. Así, pacientes con tumores de pequeño tamaño (T1-T2) presentan una tasa de supervivencia del 65-95 % y pacientes con tumores más grandes pueden llegar a una tasa del 35 % <sup>139</sup>.

### ***Espesor tumoral.***

Es un factor en estudio, que tiene una gran importancia. Cuanto mayor espesor mayor riesgo de metástasis ocultas, de incidencia de afectación linfática y de mortalidad. En el estudio de Ganly *et al.* <sup>140</sup>, los pacientes con bajo riesgo (estadio I y II), tuvieron una mayor tasa de recaídas cervicales tanto homo como



contralaterales, y la mayoría de los pacientes tenían un grosor tumoral mayor o igual a 4 mm.

### ***Localización del tumor primario.***

Cuanto más posterior este localizado el tumor peor pronóstico, así los tumores de la base de la lengua tienen peor pronóstico que los de los dos tercios anteriores. En otros artículos se aprecia que no hay diferencias en cuanto a la supervivencia en función de la localización, pero sí en cuanto al grado y al estadio tumoral <sup>141, 142</sup>.

### ***Grado de diferenciación.***

Los pacientes que presentan un tumor con un menor grado de diferenciación tienen una mayor posibilidad de metástasis y crecimiento rápido local, pero tienen mayor respuesta a la quimioterapia <sup>143, 144</sup>.

### ***Invasión de estructuras vecinas.***

La invasión de estructuras vecinas empeora el pronóstico, y en estadios tempranos T1-T2, la invasión de la musculatura (no T4, se excluyen músculos extrínsecos de la lengua, masetero y músculos pterigoideos) también es un factor pronóstico independiente de recidiva tumoral.

### ***Morfología de la invasión.***

Diversos estudios indican que los tumores con frente uniforme tienen mejor pronóstico que los de nidos sueltos <sup>145</sup>.

### ***Invasión perivascular y perilinfática.***

Este es uno de los factores pronósticos más importantes en cuanto a la recidiva y la diseminación metastásica.

### ***Invasión perineural.***

La invasión perineural suele relacionarse con un peor pronóstico, aunque no hay datos que lo valoren y se asocia a un mayor riesgo de recurrencia cervical contralateral <sup>146</sup>.

### ***Adenopatías cervicales.***

Las metástasis ganglionares son un factor pronóstico independiente. En estadios avanzados (Estadio III y IV), la presencia de adenopatías supone una disminución en la supervivencia de un 50 %. La supervivencia media de los pacientes N0 es de 68 %, frente a un 46 % en los N1, aunque estos datos son muy variables según las series estudiadas <sup>147, 148, 150</sup>. En el estudio de Woolgar *et al.* <sup>149</sup> se observa que los pacientes con micrometástasis, definida como un depósito intranodal con una medida no mayor de 3 mm en cualquier parte de las secciones, tienen una supervivencia similar a aquellos que eran N0.

### ***Diseminación extracapsular.***

Es un factor que aumenta las probabilidades de diseminación a distancia, y es recomendable el tratamiento sistémico de estos pacientes, aunque los estudios están todavía por aclarar si este tratamiento aumenta la supervivencia <sup>151</sup>.

### ***Margen de resección.***

La proximidad del tumor al borde de resección está en relación con la tasa de recidiva local, en algunos estudios indican que la probabilidad de recurrencia se multiplica por dos o más si los márgenes están afectados. En el estudio de McMaHon *et al.*<sup>152</sup> determinan que los márgenes de resección macroscópicos mayores de 1 cm no parecen modificar el curso de la enfermedad, pero si aumentan los déficit funcionales.

En estudios posteriores se aboga porque márgenes próximos puedan ser suficientes, en el estudio de Wong *et al.*<sup>153</sup> recomiendan como mínimo márgenes de 2 mm, antes considerados como márgenes próximos.

En distintos artículos recomiendan tratamientos con radioterapia adyuvante o ampliar márgenes en pacientes con márgenes próximos y estadios precoces de la enfermedad, ya que lo consideran como un factor independiente de mal pronóstico que disminuye la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad<sup>154, 155, 156, 157, 158</sup>.

### ***Tiempo de recidiva.***

Cuanto más tiempo tarda en aparecer una recidiva desde la cirugía es mejor para la supervivencia del paciente, el pronóstico y la respuesta al tratamiento<sup>159</sup>. En el estudio de Stell *et al.*<sup>160</sup> los pacientes que presentaban recidivas antes del primer año tenían peor pronóstico que los que las presentaban después del primer año.

### ***Datos radiológicos.***

El valor de SUV en el PET-TAC del tumor primario se asocia a enfermedad avanzada y a una serie de parámetros que indican mal pronóstico como son: recuento mitótico elevado, ausencia de queratinización y bajo grado de diferenciación.

### **I.2.9.c. Factores pronósticos moleculares.**

#### ***Sobreexpresión de EGFR.***

La sobreexpresión de EGFR es un factor de mal pronóstico relacionado con mayor posibilidad de recidiva y diseminación, incluso en estadios precoces, por lo que pueden ser útiles como marcadores biológicos para identificar los grupos de alto riesgo <sup>161</sup>.

#### ***Presencia de ADN tumoral de VPH.***

La afectación por VPH se considera un factor pronóstico positivo con aumento de la supervivencia, principalmente en el VPH-16, cuando aparecen otros subtipos menos frecuentes se asocian a metástasis cervicales con mayor frecuencia <sup>162</sup>.

#### ***Otros.***

Existen otros factores pronósticos moleculares como la alteración de genes supresores de tumores (p53, p16), inestabilidad de microsatélites, sobreexpresión de Ki67, VEGF, PCNA, RET, ciclina D1, c-erbB2/neu, cIAP-1, MTA1, etc, que pueden afectar la supervivencia de los pacientes <sup>163, 164, 165</sup>.

## **I.2.10. SEGUIMIENTO**

A los pacientes que han sido intervenidos por un carcinoma de la cavidad oral, se les realiza un seguimiento de forma sistemática y regular, esto conforma una parte esencial de su tratamiento.

Los objetivos fundamentales de la vigilancia post-tratamiento son la detección precoz de la recidiva locorregional, metástasis a distancia, o segundos primarios, y la evaluación y tratamiento de las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento.

La supervivencia global a los 5 años del carcinoma epidermoide de la cavidad oral suele ser del 50 % en la mayoría de los estudios, pero no existen estudios prospectivos controlados que demuestren un beneficio en la supervivencia para cualquier estrategia de seguimiento basado en la detección precoz de recidivas o metástasis <sup>166</sup>. Sin embargo, otros estudios no han observado una mejoría en la supervivencia con la detección de recidivas asintomáticas <sup>167, 168, 169</sup>.

La importancia del seguimiento radica en que la mayoría de las recidivas ocurren durante el primer año (45-75 %). El porcentaje de recidivas pueden llegar al 40 %, incluyendo recidivas locales y regionales, según las series, además existe una tendencia elevada de presentar segundos primarios en el tracto aerodigestivo superior <sup>170, 171</sup>.

Parece que la vigilancia después del tratamiento tiene mayor importancia para pacientes con enfermedad limitada (T1 y T2) y que presentan opciones de tratamiento a futuro <sup>172, 173</sup>. En el artículo de Haas *et al.* <sup>173</sup> observó que el 87 % de

los que sobrevivían tenían tumores inicialmente T1 y T2, y sólo el 30 % tenían metástasis cervicales.

En la revisión de Atienza *et al.* <sup>174</sup> sobre el riesgo de los segundos tumores malignos primarios, observa que hay una incidencia en aumento de los mismos y que no se limitan al tracto aereodigestivo superior; parece ser que factores de riesgo comunes como los ambientales, genéticos e inmunes explican este aumento en la incidencia; recomiendan un seguimiento cercano y un tratamiento agresivo.

El seguimiento de los pacientes, aunque no esté demostrado que mejore la supervivencia global, si puede mejorar el manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento, como pueden ser la xerostomía, la enfermedad dental, la osteoradionecrosis, el hipotiroidismo, etc; evaluar la voz, la deglución, el estado nutricional del enfermo, el consumo de alcohol y tabaco; y realizar un apoyo emocional y psicológico.

La educación de los pacientes para detectar los posibles signos o síntomas de las recidivas y de los segundos primarios es fundamental.

Los componentes, la frecuencia y los exámenes complementarios de detección precoz no están bien definidos. Las siguientes recomendaciones están basadas en las directrices de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) <sup>175</sup>.

Se establece un calendario de visitas, así durante el primer año se realizará una revisión cada uno a tres meses, durante el segundo año se realiza cada dos a cuatro meses, del tercer al quinto año cada cuatro a seis meses, y después del quinto año anuales; en cada centro oncológico puede variar ligeramente.

Esto ha sido discutido ampliamente por los costes financieros y la efectividad. Muchos autores abogan por la ineficacia para la detección temprana de recidivas y la primera causa se otorga al calendario de visitas. Los pacientes tienen tendencia a no acudir a las visitas programadas, por lo que en el estudio de Gerlich *et al.* <sup>176</sup>, recomiendan fomentar la educación del paciente y el cumplimiento, para reducir costes de la atención y mejorar los resultados.

En las visitas médicas realizadas por los pacientes, se procederá a la exploración clínica del paciente, tanto de la cavidad oral como de la región cervical. En los casos que proceda, se pedirán las pruebas complementarias precisas, para algunos autores es necesario realizar un TAC de control anual de la región cervicofacial y una radiografía de tórax para valorar posibles metástasis pulmonares o segundos primarios. En los pacientes irradiados en la zona cervical se realiza una TSH cada 6-12 meses <sup>177</sup>.

El examen clínico mediante palpación cervical puede infravalorar la existencia de metástasis cervicales en más de un 50 % de los pacientes. Las pruebas de imagen como la ECO cervical, el TAC, la RMN, el PET-TAC o PET-RMN, pueden ayudar a detectar metástasis ocultas, aunque es difícil de valorar en pacientes tratados tanto quirúrgicamente como con quimio-radioterapia.

En estudios recientes se aboga por el uso de la ECO cervical junto con la exploración clínica para detectar metástasis cervicales de forma temprana, dado que es una prueba inocua y económica <sup>178</sup>.

Es muy importante que se haga hincapié en el cese de los malos hábitos como el alcohol o el tabaco, ya que el consumo disminuye el control local y la supervivencia, y aumenta el riesgo de padecer un segundo tumor primario <sup>179, 180</sup>.

## **I.2.11. RECIDIVAS, METÁSTASIS Y SEGUNDOS PRIMARIOS**

### **I.2.11.a. Recidivas y enfermedad metastásica.**

Los pacientes que presentan recidivas o metástasis de carcinomas de cabeza y cuello tienen un pronóstico muy pobre. La media de supervivencia en la mayoría de las series es de seis a nueve meses.

Suelen ser diagnosticadas mediante la clínica o pruebas de imagen. En las pruebas de imagen realizadas después del tratamiento con quimioterapia y radioterapia podemos encontrar los siguientes hallazgos:

- Engrosamiento cutáneo y del músculo platisma.
- Trabeculación de la grasa.
- Edema retrofaríngeo.
- Engrosamiento y aumento de la captación de la mucosa hipofaríngea y de la laringe supraglótica.
- Aumento de captación de las glándulas salivares mayores.

Todos estos hallazgos, suelen aparecer a partir de las cuatro a seis semanas del tratamiento y suelen ser simétricos, con el tiempo pueden persistir, desaparecer o disminuir; pero pueden afectar y retrasar el diagnóstico de recidivas locales o metástasis cervicales.



El abordaje sistemático de estos pacientes depende del tratamiento inicial, de si es una enfermedad recurrente local o una enfermedad metastásica a distancia.

### ***Enfermedad recurrente locorregional.***

Las recurrencias locorregionales se observan en un 15 a un 50% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, es un factor importante que contribuye a la muerte de estos pacientes <sup>181, 182, 183, 184</sup>.

La supervivencia es escasa y las opciones terapéuticas son limitadas por el tratamiento anterior.

Es importante evaluar y separar a estos pacientes en dos grupos principales, los que son candidatos a tratamientos agresivos con intención curativa, y los que son candidatos a medidas paliativas y cuidados generales. Hay que evaluar la presencia de metástasis a distancia, ya que estos pacientes serán candidatos a tratamientos sistémicos, mientras que los que tienen una recurrencia confinada a cabeza y cuello pueden ser tratados con una terapia definitiva (cirugía de rescate o re-irradiación).

El estadio de la enfermedad recurrente puede identificar a los pacientes que se pueden beneficiar más de un tratamiento agresivo. En el estudio de Goodwin <sup>185</sup>, observó que los pacientes con cánceres recurrentes en estadios I y II, la supervivencia libre de enfermedad de dos años con la cirugía de rescate fue de un 70%, y un 60 a 85% superaron la calidad prequirúrgica de vida (QOL); para los pacientes con estadios III, la supervivencia libre de recurrencia a los dos años fue del 30% y presentaron complicaciones en un 30%; para los pacientes en

estadio IV, menos de un 15 % tuvo supervivencia libre de recurrencia durante los dos primeros años, la mitad tuvieron una recurrencia antes de los cinco meses y sobrevivieron hasta los nueve meses.

Otro dato importante es el intervalo libre de enfermedad, ya que si la recurrencia ocurre durante el primer año la supervivencia es significativamente peor <sup>186</sup>.

### *Cirugía de rescate.*

Es una opción terapéutica importante en pacientes que recibieron previamente radioterapia. Aumenta la supervivencia y mejora el control local de la enfermedad. Como contrapunto, la morbilidad asociada a este tipo de cirugía puede ser importante.

Gracias al uso de los colgajos microvascularizados, estos pacientes son candidatos a la cirugía de rescate al utilizar tejido vascularizado no irradiado en zonas radiadas, disminuyendo las complicaciones locales <sup>185,187,188</sup>.

En el estudio de Yom *et al.* <sup>189</sup> observó que en pacientes con carcinomas tratados con radioterapia, si se re-estadiaban entre el primer y segundo mes, se daba la oportunidad de una cirugía de rescate a los pacientes con persistencia de la enfermedad, y esto producía una mejora en el control local y en la supervivencia.

En otros estudios se observó que con el tratamiento multimodal disminuían las recurrencias locorregionales, pero que aumentaban al doble las metástasis a distancia <sup>190</sup>.

La disección cervical profiláctica en los pacientes sometidos a cirugía de rescate no está clara, como ya se explico con anterioridad, pero algunos autores abogan por la realización de ésta en pacientes tratados con radioterapia con cuellos N2 <sup>191</sup>.

La re-irradiación postoperatoria puede mejorar el control local, pero se ha visto que no aumenta la supervivencia global, por lo que se recomienda realizarla en los casos con alto riesgo (márgenes positivos, invasión perineural, etc) <sup>192</sup>.

Las complicaciones en estos pacientes son mayores que en los intervenidos de forma primaria. Pueden presentar fistulas salivales, necrosis parcial o total del colgajo, neumonía, rotura carotídea, y accidentes cerebrovasculares <sup>193, 194</sup>.

### *Re-irradiación.*

La re-irradiación con o sin quimioterapia como terapia agresiva puede dar lugar a una supervivencia a largo plazo de los pacientes. Cuando se utiliza para una recurrencia ganglionar aislada puede dar buenas tasas de supervivencia, pero para el control de la enfermedad local las tasas son muy bajas, menores del 10% <sup>195</sup>. El problema de la re-irradiación radica en la comorbilidad del paciente y la disfunción de los órganos, que son factores pronósticos importantes <sup>196</sup>.

### *Recidiva cervical aislada.*

Las recidivas cervicales aisladas son poco comunes. En algunas series se producen en el 2 al 7% de los pacientes. El control quirúrgico de estos pacientes se realiza en un 30 a un 50%, principalmente si han sido tratados con radioterapia. Las tasas de supervivencia son del 10 al 30% <sup>195, 197, 198, 199</sup>.

La supervivencia es peor para pacientes tratados previamente con vaciamientos cervicales, además de presentar mayor número de complicaciones.

Se puede tratar con radioterapia si el paciente no ha recibido tratamiento radioterápico previo, y con cirugía y braquiterapia si lo ha recibido.

Cuando el paciente presenta múltiples ganglios linfáticos afectos o extensión extracapsular, se prefiere el uso de radioterapia con quimioterapia concurrente si no ha recibido radioterapia, o re-irradiación con o sin quimioterapia concurrente <sup>200</sup>.

### *Quimioterapia paliativa.*

Los pacientes con mal estado general, con cáncer recurrente no susceptible de tratamiento de rescate o que eligen enfoques menos agresivos pueden ser tratados con quimioterapia paliativa. Las tasas de respuesta están entre el 15 y el 30%, y la media de supervivencia es de seis meses.

### *Enfermedad metastásica y recurrente.*

Para el tratamiento de estos pacientes se puede elegir una terapia con agente único o una combinación de regímenes usando la quimioterapia citotóxica convencional o terapias moleculares dirigidas, combinadas con un tratamiento de soporte del paciente.

La mayoría de los agentes usados son los componentes de platino (cisplatino, carboplatino), taxanos (docetaxel, paclitaxel), methotrexato, 5-fluorouracilo y cetuximab. Otros agentes que pueden tener cierta actividad y que

están menos evaluados son el etopósido, el gefitinib, la gemcitabina, la capacitaína y el pemetrexed.

Aunque el carboplatino está considerado menos efectivo que el cisplatino en el cáncer de cabeza y cuello, está asociado a menor toxicidad, neurotoxicidad, náuseas y vómitos que el cisplatino, pero causa más mielosupresión <sup>201, 202</sup>.

Se han identificado algunos factores predictivos de una supervivencia favorable en estos pacientes, como son:

- Pacientes con un estado basal bueno, con total actividad o moderada (Escala ECOG 0 o 1 contra 2) <sup>203</sup> (Tabla 13).
- Histología: pobremente diferenciado.
- Respuesta a la quimioterapia.

En cambio existen otros factores de mal pronóstico como:

- Pérdida de peso.
- “Performance status” bajo. ECOG 2,3,4.
- Radiación como tratamiento previo.
- Fumador activo.
- Comorbilidades significativas.

Otro factor importante a tener en cuenta es la edad. La evidencia sugiere que en los pacientes adultos con enfermedad metastásica y recurrente presentan supervivencias similares a los pacientes jóvenes, pero sufren mayor toxicidad <sup>204, 205</sup>.

*Tabla 13. Escala ECOG. escala WHO o Zubrod score.*

| <b>Escala ECOG. escala WHO o Zubrod score.</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ECOG 0                                         | El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.                                                                                                                                                             |
| ECOG1                                          | El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.                                                   |
| ECOG 2                                         | El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo. |
| ECOG 3                                         | El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.                                                                                              |
| ECOG 4                                         | El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.                                                                                |
| ECOG 5                                         | Paciente fallecido.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

*Fuente: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.*

Dividiremos los pacientes en función de los tratamientos previos.

*Pacientes que no han sido tratados con un tratamiento sistémico de quimioterapia.*

En los pacientes que no han sido tratados de forma sistémica previamente para el cáncer de cabeza y cuello, el tratamiento dependerá de la calidad de vida del paciente o “performance status”, comorbilidades y otros factores pronósticos. Se incluyen pacientes que presentan de forma inicial una enfermedad avanzada y que no son candidatos a una terapéutica curativa definitiva, como también aquellos que han desarrollado una metástasis o una enfermedad recurrente localmente avanzada después de ser tratada con cirugía o radioterapia sin quimioterapia <sup>206</sup>.

Para pacientes con buen estado de salud y factores pronósticos favorables se recomienda el uso de una terapia combinada usando un platino de base (cisplatino o carboplatino) más fluorouracilo, con o sin cetuximab, o un platino junto a un taxano.

Cuando el paciente no ha recibido tratamiento previo para la enfermedad recurrente o metastásica, pero su condición no es adecuada para un terapia combinada, se sugiere el uso de un único agente que puede ser un taxano, platino (cisplatino, carboplatino), metotrexato o cetuximab <sup>207</sup>.

Para pacientes con un estado general malo, se debe evitar el tratamiento quimioterápico y aportar los cuidados paliativos adecuados a cada uno.

*Pacientes que han sido tratados sistemicamente con una terapia basada en platino con o sin cetuximab.*

Para los pacientes que presentan un estado general bueno y han presentado un periodo relativamente largo de control de la enfermedad después de la quimioradioterapia inicial, se recomienda una combinación basada en platino.

Para aquellos pacientes que desarrollan metástasis durante la quimioterapia inicial o poco después, si su estado general es aceptable, se sugiere una terapia única; y si su estado general es malo es mejor realizar un tratamiento paliativo.

*Paciente en progresión después de un tratamiento paliativo sistémico por recurrencias o metástasis.*

Para los pacientes que han progresado tras el tratamiento sistémico paliativo inicial de recurrencia o metástasis, se sugiere el tratamiento con monoterapia con un taxano, compuesto de platino (cisplatino, carboplatino), metotrexato, gemcitabina o cetuximab.

La elección del agente debe basarse en la historia de tratamiento previo y la condición general del paciente. Los pacientes con comorbilidades graves y / o mal estado general deben recibir cuidados paliativos.

### **I.2.11.b. Segundos primarios.**

Los pacientes que han sufrido un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tienen más probabilidades de sufrir un segundo tumor primario en el tracto



aerodigestivo superior que la población normal. Estos tumores, a veces son difíciles de distinguir de recurrencias locorregionales y disminuyen significativamente la supervivencia.

### ***Clasificación.***

Warren en 1932 describió los criterios para diagnosticar un tumor como una segunda neoplasia primaria, y son los siguientes<sup>207</sup>:

- Confirmación histológica de malignidad en el tumor primario como en los tumores secundarios.
- Distancia mínima de dos centímetros de mucosa normal entre los dos tumores.
- Si están localizados en la misma ubicación, deben estar separados en el tiempo al menos cinco años.
- No debe ser un tumor metastásico.

Se pueden clasificar en función del tiempo de ocurrencia en relación con el tumor primario:

- *Sincrónicos*: Se diagnostican en los primeros seis meses de la aparición del tumor primario.
- *Metacrónicos*: Se diagnostican después de los seis meses de la aparición del tumor primario.
- *Simultáneo*: Cuando se diagnostica al mismo tiempo o durante el periodo de diagnóstico del primario. Se considera el tumor principal al diagnosticado inicialmente.

### ***Epidemiología y factores de riesgo.***

El riesgo de padecer un segundo tumor primario después de padecer un cáncer de cabeza y cuello es mayor que en la población general, se limita principalmente a los cánceres del tracto aereodigestivo superior y se mantiene constante en el tiempo después del diagnóstico inicial.

En algunos estudios se ha establecido que la segunda neoplasia primaria más frecuente es el cáncer de pulmón; y otro dato importante es que el riesgo disminuye cuanta más edad tenga el paciente en el momento del diagnóstico del cáncer inicial <sup>208, 209, 210</sup>.

El lugar de origen de la primera neoplasia influye en el sitio más probable de la segunda neoplasia, así se observa que si la primera neoplasia fue en laringe, estos pacientes tienen más riesgo de padecer cáncer de pulmón, mientras que los que presentaban la primera neoplasia en la cavidad oral, eran más propensos a padecer otra neoplasia de cabeza y cuello o esófago <sup>211, 212, 213</sup>.

Los pacientes con carcinomas de orofarínge asociados a VPH, tienen una menor incidencia de padecer un segundo primario en el tracto aéreo-digestivo superior, pero si poseen una asociación estadísticamente significativa con cánceres anogenitales posteriores (asociados al VPH) <sup>214, 215</sup>.

El consumo de tabaco y alcohol son los principales factores de riesgo asociados al aumento de padecer una segunda neoplasia primaria.

En el estudio de Rusthoven *et al.* <sup>216</sup>, entre 1973 y 1997, se incluyeron 27.985 pacientes en la base de datos de SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) con Carcinoma de cabeza y cuello, entre ellos un 44 % recibieron radioterapia. La incidencia de un segundo primario durante 15 años fue de un 7,7% con radioterapia y un 10,5% sin radioterapia. Pero en otros estudios, la exposición a radioterapia está asociada a varios tipos de cánceres, como el cáncer de tiroides o sarcomas <sup>217, 218</sup>.

Otros factores asociados a padecer una segunda neoplasia maligna son la mala higiene oral, los factores inmunológicos, y los factores genéticos.

### ***Diagnóstico.***

Cuando se realiza el diagnóstico de una neoplasia maligna de cabeza y cuello hay que realizar una búsqueda detallada de posibles segundas neoplasias primarias del tracto aéreo-digestivo superior. Una vez tratada la neoplasia primaria, hay que realizar un seguimiento exhaustivo para identificar posibles recidivas o segundas neoplasias primarias a largo plazo (explicado con anterioridad).

### ***Prevención y Tratamiento de segundas neoplasias primarias.***

La quimioprevención consiste en reducir las recidivas del tumor índice, prevenir la conversión maligna de las lesiones premalignas y el desarrollo de segundos tumores primarios. El único factor realmente importante es el cese del hábito de fumar. El resto de estudios sobre otros factores no han dado resultados estadísticamente significativos.

El tratamiento dependerá de la localización y de los tratamientos previos. Por lo tanto en los pacientes que recibieron de manera inicial un tratamiento con cirugía, las opciones son la cirugía o la radioterapia. En los pacientes que fueron tratados de forma inicial con radioterapia, la cirugía es electiva cuando son tumores resecables, aunque las complicaciones aumentan considerablemente, como la dehiscencia de las heridas y las fibrosis severa crónica. La re-irradiación se puede plantear en casos muy seleccionados, teniendo en consideración el volumen tratado previamente, la dosis, el fraccionamiento, las dosis recibidas por los tejidos y órganos críticos, y el tiempo transcurrido desde el primer ciclo de radiación.

### ***Pronóstico de los pacientes con segundas neoplasias primarias.***

El pronóstico se individualizará en función del lugar y del estadio de la segunda neoplasia primaria, de las comorbilidades de los pacientes y de las opciones terapéuticas posibles.

Los factores que pueden influir en el pronóstico, son:

- El intervalo de tiempo entre el tumor primario y el segundo tumor primario. Cuando son metacrónicos tienen mejor pronóstico que los sincrónicos <sup>219, 220</sup>.
- El lugar de aparición: los pacientes con cáncer de pulmón o esófago tienen un peor pronóstico que aquellos con una segunda neoplasia en cabeza u cuello <sup>221</sup>.

## **I.2.12. COMPLICACIONES**

Las complicaciones se pueden dividir en dos grandes grupos, las que se producen durante el tratamiento inicial y las que se producen de forma tardía.

### **I.2.12.a. Manejo y prevención de las complicaciones durante el tratamiento inicial.**

La radiación es uno de los principales tratamientos que posee complicaciones importantes, tanto agudas (inevitable y transitoria) como tardías (a veces permanentes y de larga evolución).

La toxicidad aguda por la radioterapia es la que sucede durante el tratamiento o en los siguientes 90 días. Se consigue disminuir evitando el sobretratamiento, no hay otra forma que disminuya los efectos agudos de la misma <sup>222</sup>.

La quimioterapia también da lugar a múltiples complicaciones, pero no son exclusivas del cáncer de cabeza y cuello, aparecen en todos los pacientes tratados con los agentes quimioterápicos.

A continuación enumeraremos las complicaciones derivadas de los agentes quimioterápicos y de la radiación.

### ***Fluorouracilo.***

El fluorouracilo suele causar mucositis y diarrea al administrarlo en infusión prolongada, además de cardiotoxicidad y eritema acral (Sd. mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar).

### ***Cisplatino.***

El cisplatino puede causar nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad. Exacerba la mucositis causada por la radiación.

### ***Taxanos.***

Los taxanos como el paclitaxel o el docetaxel, pueden causar una reacción alérgica aguda durante la infusión o poco tiempo después, además de mielosupresión y neurotoxicidad. Se puede prevenir con el tratamiento esteroideo.

La retención de líquidos ocurre con el docetaxel y puede retrasarse la aparición por el tratamiento corticoideo. Exacerban la mucositis causada por la radiación.

### ***Cetuximab.***

El cetuximab puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad aguda (se puede tratar con antihistamínicos), exagera las reacciones cutáneas causadas por la radiación y puede causar toxicidad cutánea fuera del campo de radiación.

### ***Xerostomía y daño agudo de las glándulas salivales.***

Las glándulas salivales presentan un recambio celular lento (60 a 120 días). Esto hace pensar que los daños de la radioterapia deberían de ser tardíos, pero no es así, ya que al iniciar la radioterapia, los cambios en la cantidad y composición de la saliva se empiezan a producir. La causa esta poco clara, pero parece que además de la radioterapia, puede contribuir la mucositis o la alteración de la sensibilidad del gusto, enfermedades concurrentes y los medicamentos utilizados para su tratamiento <sup>223</sup>.

Una o dos semanas después de empezar el tratamiento con radioterapia, la disminución de la saliva temporal se hace patente; la reducción permanente de saliva se observa con dosis de radiación acumulada en la glándula parótida de 10 a 15 Gy. Con dosis de 24 a 26 Gy a las glándulas parótidas se causa un daño permanente que se traduce en una reducción del 75% de la función de la glándula.

Durante el tratamiento y después se debe explicar a los pacientes que tienen que aumentar la ingesta de líquidos y realizar enjuagues con Agua-Peróxido de hidrógeno (75-25 % respectivamente) o agua con bicarbonato varias veces al día.

La xerostomía es la consecuencia tardía más frecuente y puede dar lugar a otros problemas, como la caries dental o problemas nutricionales.

Una de las formas de evitar la xerostomía es la utilización de IMRT, que disminuye la radiación de la zona de las glándulas parótidas <sup>224</sup>.

La amifostina (Ethyol®) es un tirofostato orgánico que actúa mediante la donación de un grupo tiol protector que es un eliminador de los radicales libres generados en los tejidos expuestos a la radiación. Este fármaco previene la xerostomía, lo cual fue demostrado en dos ensayos randomizados y prospectivos realizados por Brizel *et al.* <sup>226</sup> y Wasserman *et al.* <sup>227</sup>. El problema de este medicamento son sus efectos secundarios, entre los que están, la hipotensión, las nauseas y los vómitos. Esto hace que el cumplimiento de la toma se vea disminuido.

La pilocarpina estimula la producción de saliva en el tejido de la glándula salival residual en los pacientes con xerostomía establecida. Se ha estudiado su uso durante la radioterapia, pero no ha dado ningún resultado.

En dos ensayos aleatorios en pacientes con carcinoma nasofaríngeo se ha visto que la acupuntura puede disminuir la xerostomía y mejorar las tasas de flujo salival <sup>228, 229</sup>.

### ***Mucositis.***

La mucositis es una complicación grave tanto de la radioterapia como de la quimioterapia, y se produce por la pérdida de las células madre de la capa basal. Esto interfiere en la sustitución de las células de las capas superficiales de la mucosa, que se pierden a través del desprendimiento normal fisiológico. La denudación del epitelio da como resultado la mucositis. Suele ser dolorosa e impedir la ingesta oral y la nutrición. Se suele manifestar entre la segunda y tercera semana después del inicio del tratamiento con radioterapia. Podemos disminuir su severidad limitando los volúmenes de radiación y administrando la quimioterapia concomitante sólo en los casos que se beneficiarán realmente.



Para prevenir la mucositis, el paciente tiene que hacer hincapié en su higiene oral, modificar la dieta, tratar las sobreinfecciones (fúngicas, bacterianas o virales), y tratarla con agentes tópicos y analgésicos.

Se deben evitar los alimentos ácidos o picantes, alimentos cortantes, cafeína, bebidas alcohólicas y enjuagues bucales con alcohol.

La doxepina se usa en enjuagues y alivia temporalmente el dolor asociado a la mucositis debido a la terapia citotóxica.

Para tratar el dolor se deben usar opiáceos de acción prolongada orales o fentanilo transdérmico en los pacientes que no puedan tragar y opiáceos de acción corta también.

La bencidamina es un agente antiinflamatorio no esteroideo que se da como un enjuague oral y tiene actividad antiinflamatoria, analgésica, anestésica, y antimicrobiana tópica.

Se pueden realizar fórmulas magistrales en enjuagues bucales con antiácidos, anestésicos tópicos, difenhidramina, corticoides, antibióticos, etc.

La palifermina, también conocida como factor de crecimiento de queratinocitos, puede acelerar la restauración del epitelio. En el estudio de Henke et al. y de Le et al. confirman que su uso mejora la mucositis <sup>230, 231</sup>.

Ensayos aleatorios han observado que el tratamiento previo con terapia con láser puede reducir la toxicidad oral debido a la quimioterapia o radioterapia. Aunque estos resultados son alentadores, el mecanismo de acción no está claro y la posible interacción con la radioterapia debe ser estudiada. El uso profiláctico de

la terapia con láser para prevenir la mucositis inducida por radioterapia no puede recomendarse hasta que su seguridad y eficacia se verifiquen en un ensayo multi-institucional <sup>232</sup>.

Otros tratamientos como el sucralfate, las pastillas antimicrobianas, la amifostina, el fenilbutirato, la glutamina, los factores estimulantes de colonias, sulfato de zinc y miel de abeja, no han demostrado su eficacia y tienen que realizarse más estudios que lo avalen.

### ***Problemas dentales.***

Los problemas dentales son casi una constante en los pacientes con cáncer de la cavidad oral, y pueden derivar en complicaciones importantes tras el tratamiento con radioterapia principalmente, como la osteorradionecrosis y las infecciones.

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación odontológica integral previa al tratamiento con radioterapia. Se deben exodonciar los dientes antes de la radioterapia en las zonas donde van a recibir al menos 50 Gy, o que estén previamente en mal estado, o sintomáticos. La exodoncia de dientes sanos no previene la aparición de osteorradionecrosis. Se debe esperar un mínimo de dos semanas desde la exodoncia hasta el comienzo de la radioterapia, para permitir la curación de los tejidos.

El retrasar las exodoncias dentarias necesarias que estén en los volúmenes de tratamiento, se asocia a una peor higiene dentaria y un aumento del riesgo de presentar osteorradionecrosis.

La disminución de la saliva y los cambios en su composición química inducida por el tratamiento del cáncer pueden alterar la flora microbiana de la boca y aumentar el riesgo de caries dentales posteriores.

Se pueden usar fluoruro y enjuagues con clorhexidina para evitar caries dentales.

### ***Radiodermitis.***

La zona de piel afectada por la radiación presenta una dermatitis en mayor o menor medida. Pueden presentarse hiperpigmentación y descamación seca de las capas epiteliales o descamación húmeda y necrosis cutánea. El uso de cisplatino o cetuximab agrava considerablemente la dermatitis <sup>234</sup>. Se debe tratar la piel, y limitar la exposición al sol y al viento.

### ***Disgeusia.***

La disgeusia es la sensación anormal o alteración del gusto, puede dar lugar a problemas de nutrición y pérdida de peso. Tanto la quimioterapia como la radioterapia alteran los receptores del gusto en el epitelio, además se puede ver alterados por el sabor amargo de los medicamentos antineoplásicos, por la higiene oral deficiente, las infecciones y la mucositis. Al terminar los tratamientos se suele recuperar transcurrido un año.

### ***Dolor orofacial.***

El dolor orofacial está presente antes, durante y después del tratamiento, es multifactorial y su manejo es fundamental.

### ***Trismus.***

Consiste en la apertura oral limitada, causada por espasmo muscular, fibrosis y contracción de la musculatura masticatoria. Suele ser secundaria a la mucositis y al dolor.

### ***Desnutrición.***

La xerostomía, mucositis, problemas dentales, alteraciones en el gusto, el olfato, y el dolor orofacial, pueden contribuir a las dificultades para mantener una nutrición adecuada durante y después del tratamiento. Se debe evaluar y valorar el apoyo nutricional con suplementos orales, nutrición enteral o parenteral.

## **I.2.12.b. Manejo y prevención de las complicaciones tardías.**

La toxicidad tardía se presenta meses o años después y con frecuencia es permanente.

### ***Xerostomía y daño crónico a las glándulas salivales.***

La complicación más común del uso de radioterapia y quimioterapia es la xerostomía. Ya se ha hablado antes de las dosis necesarias para dañar las glándulas parótidas. La xerostomía suele mejorar con el tiempo, pero podemos ayudar a los pacientes con distintas técnicas, como el uso de IMRT para que se produzca la menor lesión posible a las glándulas.

La modificación de la dieta y el uso de un humidificador en el dormitorio pueden dar lugar a algún beneficio.

Los sustitutos salivales y lubricantes de mucosa pueden ser útiles. La ingesta de agua suele ser lo que más ayuda a estos pacientes, aunque conlleva nicturia.

Podemos estimular la producción de saliva con sustancias amargas o ácidas, sustancias dulces sin azúcar (caramelos), agentes parasimpaticomiméticos que se dirigen a los receptores muscarínicos (M3), como la pilocarpina o la cevimelina.

La pilocarpina provoca efectos secundarios frecuentes, la mayoría de los cuales son el resultado de la estimulación parasimpaticomimética generalizada. Estos incluyen sudoración, dolores de cabeza, taquicardia, hipertensión, rubor y aumento de la motilidad del intestino y la vejiga. La pilocarpina debe evitarse en pacientes con asma no controlada, el glaucoma de ángulo agudo, o hipersensibilidad conocida a la pilocarpina <sup>236</sup>.

La cevimelina es un análogo de la acetilcolina que tiene una alta afinidad por los receptores M3 muscarínicos de la glándula salival, pero una baja afinidad por los receptores muscarínicos M2 de corazón y el tejido pulmonar. Los efectos secundarios más frecuentes fueron sudoración, dispepsia, náuseas y diarrea.

Tanto la acupuntura como el oxígeno hiperbárico parecen tener buenos resultados, pero se necesitan estudios más amplios.

***Problemas dentales (Ver punto 13.a.7).***

### ***Osteorradionecrosis y necrosis de tejidos blandos.***

La osteorradionecrosis se define como una zona de hueso expuesto, irradiado previamente, en ausencia de recurrencia local o tumor residual. Esto se produce por disminución del aporte vascular a los tejidos, produciendo áreas hipovasculares con hipoxia en la zona. Suele ser desencadenado por una agresión al tejido, como una exodoncia, cirugía, infección, etc.

Los síntomas de la osteorradionecrosis pueden incluir dolor, mal aliento, disgeusia, disestesia o anestesia, trismus, dificultad para masticar y tragar, dificultades en el habla, formación de fistulas, fracturas patológicas, e infección. La interpretación radiológica de la osteomielitis de la mandíbula de un paciente que ha sido tratado con radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello se debe interpretar como que la osteomielitis está superpuesta a la osteorradionecrosis hasta que se demuestre lo contrario.

En algunos casos, la osteorradionecrosis se manifiesta por la exposición asintomática de una pequeña área de hueso que permanece estable durante meses o años y se cura con el tratamiento conservador (curetaje, antibioterapia y oxígeno hiperbárico). En otros casos, la osteorradionecrosis puede progresar gradualmente y ser asociada con fistulas de piel o infecciones. La necrosis severa puede requerir una intervención quirúrgica y la reconstrucción <sup>237, 238, 239</sup>.

El tiempo hasta la aparición de la osteorradionecrosis es bastante variable. En algunos casos, puede ser diagnosticada poco después de la finalización de la RT, mientras que en otros pacientes no se puede diagnosticar hasta años después del tratamiento original del cáncer

La mandíbula es el hueso más frecuentemente afectado, porque en la mayoría de los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello, una gran parte de la mandíbula está expuesto a altas dosis de radiación <sup>239</sup>. La osteorradionecrosis maxilar es rara y se ve con mayor frecuencia en el ámbito de la irradiación para el cáncer nasofaríngeo.

### ***Fibrosis de los tejidos blandos del cuello.***

La radioterapia puede dar lugar a inmovilidad cervical, rigidez de la musculatura o dolor y contracturas severas de flexión. El edema cervical es común y con el tiempo puede endurecerse, lo que conlleva a rigidez de nuca.

La cirugía también puede provocar fibrosis importante de los tejidos, puede causar edema facial, cervical o en raras ocasiones cerebral debido al compromiso venoso y linfático; es peor cuando se realiza vaciamiento cervical bilateral, cuando se extirpa la vena yugular o cuando es seguida o precedida por radioterapia.

La fibrosis se puede tratar con pentoxifilina, inyecciones de toxina botulínica y tratamientos de fisioterapia <sup>241, 242, 243</sup>.

### ***Lesiones de la arteria carótida.***

El ictus isquémico puede ser una complicación tardía de la irradiación en el cuello. Hay múltiples factores que pueden contribuir a este aumento del riesgo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, incluyendo estenosis de la arteria carótida y aumento de la deposición de la placa, así como otros factores de riesgo

preexistentes para la enfermedad cerebrovascular, como puede ser el hábito tabáquico <sup>244</sup>.

La rotura de la arteria carótida es una emergencia médica. La mortalidad es alta, y está indicada la cirugía de emergencia <sup>245</sup>. La implantación de un stent endovascular puede tener un papel en el manejo de pacientes con rotura de la arteria carótida inminente, con preferencia a la ligadura quirúrgica. La rotura de la arteria carótida es más común cuando está expuesta quirúrgicamente y el tejido normal residual está limitado para cubrirlo, o hay tumor recurrente, infección, o daño por la radiación. Se suele producir proximal a la bifurcación de la carótida y se asocia comúnmente con necrosis de los tejidos blandos en el cuello y fístulas mucocutáneas.

### ***Trismus (Ver punto 13.a.11).***

Existen otras muchas complicaciones tardías, como la disfagia, la toxicidad esofágica, la enfermedad tiroidea, la mielitis, la ototoxicidad, la retinopatía, la neuropatía óptica, la disfonía, etc.



## **I.II.13. CALIDAD DE VIDA**

Los resultados de los tratamientos se han medido por la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, o las tasas de respuesta objetiva del tumor.

La pérdida de la salud debido a la enfermedad y/o las consecuencias del tratamiento puede resultar en daño físico o funcional, la interrupción de las interacciones sociales y familiares, trastornos psicológicos y las dificultades financieras, todo lo cual puede afectar negativamente la calidad de vida (QoL). Por lo tanto, las intervenciones de la atención de la salud deben ser juzgados no sólo por su impacto en la supervivencia, sino también en la calidad de vida.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados con la enfermedad locorregional avanzada, por lo que el tratamiento tiende a ser agresivo, con efectos agudos y a largo plazo significativos. Una amplia gama de efectos retardados, tanto de la enfermedad como de su tratamiento puede interferir con funciones básicas, como comer, hablar y respirar <sup>246</sup>.

### **I.II.13.a. Definición.**

La calidad de vida (QoL) relacionada con la salud se centra en la percepción de la enfermedad del paciente, antes, durante y después del tratamiento, y abarca muchas facetas:

- Física-somática: Dolor, náuseas, fatiga, etc.
- Funcional: Nivel de energía y las actividades de la vida diaria.
- Social: Relaciones con la familia y los amigos.

- Psicológica/emocional: Estado de ánimo, depresión, ansiedad, etc.

El problema es que la subjetividad es muy importante, ya que las personas presentan reacciones distintas ante la misma enfermedad o discapacidad. Además se debe evaluar la tasa de respuesta o la supervivencia en el transcurso de la enfermedad y su tratamiento.

### **I.II.13.b. Métodos para evaluar la calidad de vida.**

Para evaluar la calidad de vida encontramos dos grupos de encuestas, las genéricas y las específicas, que se limitan a una enfermedad.

#### **a. Genéricos:**

- Encuesta de salud SF-36- Estudio de resultados médicos.
- Cuestionario general de salud G-20 (GHQ) o General Health questionnaire.
- Rotterdam symptoms checklist o lista de síntomas de Rotterdam.
- Functional living index o índice de vida funcional.

#### **b. Específicos del cáncer:**

- EORT quality of life head and neck 30 o EORT calidad de vida en cabeza y cuello 30.

- Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) o Función de la evaluación del tratamiento del cáncer.

Estos cuestionarios no son intercambiables, cada uno mide algún aspecto de la calidad de vida.

c. Específicos del cáncer de cabeza y cuello:

- Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N) o Evaluación funcional de la terapia contra el cáncer de cabeza y cuello. Es el FACT\_G al cual se añaden 11 ítems específicos de cabeza y cuello, donde se evalúan los problemas específicos como deglución, masticación, etc <sup>247</sup>.

- Fact Head and Neck Symptom Index (FHNSI). Es una subescala de FACT-H&N, y fue diseñado para permitir un fácil acceso a los síntomas más relevantes de la enfermedad.

- European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire - Head and Neck Specific Module (EORTC QLQ)-H&N35 o Cuestionario de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer-Calidad de vida. Este cuestionario se puede usar en conjunto con el QLQ-C30, e incluye elementos que evalúan los síntomas y los efectos secundarios relevantes para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y parece ser sensible a cambios temporales antes, durante y después del tratamiento.

- University of Washington QoL (UW-QoL) questionnaire o Questionario de la Universidad de Washington- calidad de vida. Es una encuesta que consta de 15 preguntas y evalúan: dolor, apariencia física, la actividad, la recreación, el empleo, la masticación, la deglución, el habla, la función del hombro y la calidad de vida en general. Da menos información que otros cuestionarios, pero es más fácil y rápida de usar.
- Head and Neck Radiotherapy Questionnaire (HNRQ) o Cuestionario de radioterapia de cabeza y cuello. Se utiliza para medir los efectos secundarios precoces en los pacientes tratados con radioterapia. Consta de 22 preguntas, que incluyen datos sobre la cavidad oral, la garganta, la piel, la función digestiva, la energía, y el funcionamiento psicosocial.
- University of Michigan Head and Neck QoL Questionnaire (HNQOLQ) o cuestionario de la universidad de Michigan. Es un cuestionario que incluye 20 puntos, sobre el dolor, la comunicación, la alimentación y las emociones.
- QoL-Radiation Therapy Instrument (QoL-RTI) Evalúa el impacto del tratamiento en la producción de moco, saliva, gusto, tos y dolor local.
- M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI).
- Voice-Related QoL measure (V-RQOL).
- Performance Status Scale for Head and Neck Cancer (PSS-HN). Evalúa la normalidad de la dieta, la comprensión del habla y comer en público.
- Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey (VHNSS). Esta encuesta de 28 preguntas, da énfasis a los resultados de salud oral, como la producción de moco.

### **I.II.13.c. Limitaciones.**

Existen numerosos estudios como ya se han visto, pero la interpretación de los mismos debe ser muy cuidadosa. No se deben mezclar distintos cuestionarios y hay que usarlos de forma correcta, por lo que la comparación entre ellos se hace muy difícil <sup>248</sup>.

Los déficits que se crean en el habla, la deglución y la alimentación pueden contribuir a una mala calidad de vida en estos pacientes, pero la mayoría se adapta sin que merme su calidad de vida, aunque otros experimentan angustia y depresión <sup>249, 250, 251, 252</sup>.

## **I.2.14. CUIDADOS PALIATIVOS**

Los cuidados paliativos permiten prevenir y aliviar el sufrimiento de los pacientes, mejorar la calidad de vida en todas las etapas de la enfermedad, así como ayudar al paciente y a sus familiares a sobrellevar esos momentos.

Los síntomas más comunes que presentan estos enfermos son el dolor, la depresión, la ansiedad, la confusión, la fatiga, la disnea, el insomnio, las náuseas, el estreñimiento, la diarrea y la anorexia; además de muchos otros específicos de la enfermedad <sup>253</sup>.

Para evaluar los síntomas de los pacientes existen diversas escalas, como son:

- Sistema de evaluación de síntomas de Edmonton o Escala Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). Es un listado de 10 escalas numéricas que evalúan el promedio de intensidad de diferentes síntomas en un periodo de tiempo determinado <sup>254</sup>.
- Memorial Symptom Assessment Scale-Short (MSAS).
- MD Anderson Brief Symptom Inventory.
- Rotterdam Symptom Checklist.
- Symptom Distress Scale.
- Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)

- The Interactive Symptom Assessment And Collection (ISAAC) tool.
- The National Comprehensive cancer Network (NCCN) Distress thermometer.

Para evaluar el estado funcional del paciente en cuidados paliativos, se utiliza la escala de Karnofsky o ECOG, ya que es un indicador clave de pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada y terminal.

Además de valorar los síntomas y del estado funcional, es muy importante una buena comunicación, que el paciente conozca el diagnóstico y el pronóstico de su enfermedad, para poder enfrentarse de la manera más digna; y el apoyo psicosocial tanto para el enfermo como para sus familiares para transitar en las etapas finales de la vida.

Los objetivos de los cuidados paliativos son:

### **1. Evaluar el beneficio de la radioterapia y la quimioterapia paliativa:**

- La radioterapia paliativa se usa a dosis bajas y en tiempo corto, puede mejorar el dolor produce un efecto hemostático y a veces descompresivo.
- La quimioterapia paliativa mejora los síntomas y reduce el volumen tumoral a veces.

## **2. Control de los síntomas:**

### **a. Fatiga.**

La fatiga (astenia, debilidad) es el síntoma más común en estos pacientes y el más infravalorado, afecta de forma significativa la calidad de vida y puede ser causada por anemia o por síntomas psicológicos como la ansiedad, la depresión, el dolor, la caquexia, los efectos secundarios de medicamentos, la inactividad física y las infecciones.

Para el tratamiento hay que identificar las causas y tratarlas. En los pacientes que se encuentran en fase terminal se puede tratar con prednisona o dexametasona; cuando está relacionada con la anorexia se puede administrar acetato de megestrol. También se pueden usar psicoestimulantes como el metilfenidato o modafanil, aunque no está demostrada su efectividad. Otros enfoques, como el ejercicio físico moderado, el yoga o la terapia cognitivo-conductual pueden favorecer al paciente.

### **b. Dolor.**

El dolor es el síntoma más importante para estos pacientes y el más temido. Afecta a un 80% de los pacientes en etapas terminales y su control tiene que ser uno de los objetivos prioritarios. Hay que identificar y diagnosticar correctamente el dolor para poder tratarlo adecuadamente. Los opiáceos son el pilar del tratamiento para los dolores moderados-severos.



c. Síntomas gastrointestinales.

Los pacientes en estadios terminales de la enfermedad suelen presentar múltiples síntomas gastrointestinales como:

- Nauseas con o sin vómitos. Se puede tratar con metoclopramida, y pueden potenciarse con dexametasona.

Estreñimiento. Puede ser tratado con laxantes formadores de masa, osmóticos, surfactantes (enemas), etc.

- Xerostomía. Es un síntoma común y puede afectar para comer o tragar. Se recomienda una buena higiene oral como medida inicial.

Disfagia, estos pacientes tienen riesgo de aspiración, por lo que hay que modificar la comida y la consistencia de los líquidos.

d. Caquexia y anorexia.

La caquexia es un estado hipercatabólico, que se define como la pérdida acelerada de músculo esquelético en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica.

La anorexia es la pérdida del apetito, pero no explica toda la pérdida de peso de los pacientes caquéticos.

La nutrición artificial no ha mostrado evidencia de que prolongue la vida o mejore el estado funcional, excepto en pacientes muy seleccionados, por lo que no se suele indicar.

La hidratación intravenosa se suele administrar hasta el último momento, aunque varía considerablemente en función de donde se produzca la muerte, si en el hospital o en el domicilio del enfermo.

e. Depresión y ideas suicidas.

La depresión es muy común y está infradiagnosticada, además disminuye la calidad de vida de los pacientes y aumenta la carga de sufrimiento. El diagnóstico de la depresión mayor es importante, ya que es tratable, incluso en pacientes en estado terminal.

f. Delirio.

El delirio es la complicación neuropsiquiátrica más común que precede a la muerte, y puede ser debido a la neurotoxicidad inducida por los opiáceos, por un tumor o metástasis cerebral, por el propio tratamiento contra el cáncer (radio o quimio), fármacos psicotrópicos y glucocorticoides, factores metabólicos, deshidratación, insuficiencia renal, síndromes paraneoplásicos, septicemia, etc. El tratamiento suele ser con haloperidol.

g. Disnea.

La disnea es una dificultad respiratoria que se suele traducir en una falta de aire.

Las medidas objetivas, tales como la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y la determinación de gases en sangre arterial pueden no correlacionarse, ni proporcionar una medida cuantitativa del grado de disnea. El objetivo del tratamiento en pacientes con enfermedades terminales es mejorar la sensación subjetiva expresada por el paciente.

El entrenamiento de la respiración, la relajación, la modificación del nivel de actividad, la vibración de la pared torácica y el uso de ayudas como oxígeno portátil y sillas de ruedas, mejora el rendimiento y aumenta la autonomía de los pacientes y sus familias. Los opiáceos sistémicos son los agentes farmacológicos más eficaces y el tratamiento de elección para el control sintomático de la disnea. Pacientes con hipoxemia pueden beneficiarse de suplementos de oxígeno.

#### h. Linfedema.

Es el edema crónico o hinchazón palpable que se produce por la expansión del volumen del líquido intersticial y que dura más de tres meses, puede tener múltiples etiologías subyacentes.

Entre los pacientes que tienen una enfermedad terminal grave y/o una enfermedad que amenaza la vida, las causas más comunes de edema crónico de las extremidades son la obstrucción venosa, la hipoalbuminemia, la disminución de la movilidad, la retención de líquidos y los medicamentos como los corticosteroides.

Las opciones de tratamiento del linfedema crónico son:

- Drenaje linfático manual.
- La terapia de compresión.

- La terapia descongestiva completa.
- Ejercicio.
- Drenaje subcutáneo cerrado controlado del linfedema de las extremidades inferiores.
- Elevación simple de la extremidad y el cuidado de la piel.

i. Insomnio.

Las alteraciones del sueño es un síntoma frecuente y molesto para los pacientes con enfermedades terminales. Además de afectar negativamente a la calidad de vida, el insomnio puede aumentar la intensidad y el conocimiento de otros síntomas como el dolor, la ansiedad o delirio.

### **3. Manejo en los últimos días de vida. Agonía:**

Se debe explicar a los familiares y al paciente los cambios que se van a producir en las últimas horas de vida del paciente, para aliviar la angustia y evitar el pánico.

El apoyo para una preparación de la muerte en casa puede ser muy útil para los familiares.

La sedación paliativa se puede utilizar para aliviar los síntomas graves refractarios a otros tratamientos. Se utiliza para el dolor, la disnea, delirio agitado y convulsiones. El uso de benzodiazepinas de acción corta es lo más utilizado.

### **I.3. ESTUDIOS REALIZADOS EN ESPAÑA Y EN LA REGIÓN DE MURCIA SOBRE EL CÁNCER DE SUELO DE BOCA**

El carcinoma de suelo de boca es una entidad poco estudiada de forma solitaria, normalmente en los estudios va acompañada de otras localizaciones.

En una búsqueda bibliográfica exhaustiva en Pubmed se utilizaron las palabras clave “squamous cell carcinoma, floor of the mouth, spanish/spain” y “oral cancer, floor of the mouth”, seleccionando los artículos de autores españoles que no fueran casos clínicos (Tabla 14).

El artículo de 1989 de Blanco Fondevilla *et al.*<sup>255</sup> en a Coruña es el único que se centra solo en pacientes con neoplasias del suelo de la boca, pero el tamaño muestral es muy pequeño sólo de 14 enfermos y el seguimiento es menor de cinco años, por lo que no pudieron sacar conclusiones rigurosas en cuanto a la supervivencia.

Martin Granizo *et al.*<sup>13</sup> seleccionaron 294 pacientes de 505, y de estos 24 que eran menores de 40 años, encontrando diferencias significativas entre los patrones de recurrencia y los márgenes próximos. Sólo en seis pacientes el tumor se localizaba en el suelo de la boca.

*Tabla 14. Relación de artículos realizados en España de tumores del suelo de la boca.*

| <b>Autor</b>                           | <b>Año</b> | <b>Lugar</b> | <b>Localización (nº de pacientes)</b> |
|----------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------|
| Blanco et al. <sup>[255]</sup>         | 1989       | A Coruña     | Suelo de boca (14)                    |
| Martin-Granizo et al. <sup>[13]</sup>  | 1997       | Madrid       | Múltiples (24, suelo de boca 6)       |
| Moreno-Lopez et al. <sup>[256]</sup>   | 2000       | Madrid       | Múltiples (75, suelo de boca 14)      |
| Haya et al. <sup>[257]</sup>           | 2001       | Valencia     | Múltiples (112, suelo de boca 30)     |
| Martínez-Conde et al. <sup>[258]</sup> | 2001       | Vizcaya      | Lengua (23) y suelo de boca (17)      |
| Herrainz et al. <sup>[259]</sup>       | 2002       | A Coruña     | Lengua (76) y suelo de boca (66)      |
| Muñoz et al. <sup>[260]</sup>          | 2003       | Madrid       | Múltiples (106, suelo de boca 42)     |
| Seoane-Romero et al. <sup>[261]</sup>  | 2012       | A Coruña     | Múltiples (88, suelo de boca 24)      |

Realizaron un estudio de casos-controles en Madrid incluyendo a 75 pacientes con carcinoma epidermoide (14 en suelo de boca) y comparándolos con 150 controles sin carcinoma, observando que el tabaco y el alcohol eran factores de riesgo y la higiene oral era un factor protector <sup>256</sup>.

Haya Fernández *et al.* <sup>257</sup> estudiaron 112 enfermos con carcinoma epidermoide oral, de los cuales 27 tenían lesiones precancerosas asociadas. Observaron que los pacientes con lesiones precancerosas presentaban cierta predilección por el sexo femenino, tenían menor hábito tabáquico y alcohólico, y la clínica e histología del tumor era menos agresiva.

Otro estudio realizado en Vizcaya por Martinez-Conde *et al.* <sup>258</sup> se basaba en 23 pacientes con carcinoma epidermoide de lengua y 17 en suelo de boca, en estadios I y II. Refieren que los datos relacionados con la invasión tumoral son los más importantes a la hora de valorar histopatológicamente los carcinomas de pequeño tamaño.

En un estudio retrospectivo de 142 pacientes con carcinomas epidermoides de suelo de boca y lengua móvil tratados quirúrgicamente en el Hospital Juan Canalejo de a Coruña se observó que los factores con mayor impacto en el control del carcinoma fueron los bordes quirúrgicos infiltrados y el estadio del cuello (N), sin encontrar mejoría en la supervivencia con el tratamiento de radioterapia adyuvante <sup>259</sup>.

Muñoz Guerra *et al.* <sup>260</sup> estudiaron las mandibulectomías marginales y segmentarias en un grupo de 106 pacientes con carcinoma epidermoide, de los cuales 42 tenían una lesión localizada en suelo de la boca. Observaron que afectaban al pronóstico los márgenes afectos, la invasión ósea o el tamaño de la mandibulectomía, y no encontraron que las mandibulectomías marginales se asociaran con un peor pronóstico.

En el trabajo de Seoane-Romero *et al.* <sup>261</sup> se estudiaron a 88 pacientes (24 suelo de boca), encontrando un riesgo más elevado cuando el diagnóstico fue en estadios tardíos para ciertas localizaciones tumorales (suelo de boca, trigono retromolar y encía adherida) y según el grado de diferenciación, siendo estadísticamente significativa.

Realizando una búsqueda específica en la Región de Murcia, encontramos una tesis doctoral y un artículo, ninguno específico del cáncer del suelo de la boca (Tabla 15):

- En 1992, en la Tesis Doctoral presentada por el Dr. de Paz Sánchez <sup>262</sup> se realizó un análisis de los factores pronósticos y de supervivencia del carcinoma epidermoide lingual.
- En 2012, un artículo de López-Jornet *et al.* <sup>263</sup>, estudia la calidad de vida en 94 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, haciendo referencia a carcinomas localizados en suelo de boca, pero sin conocer el número de casos concretos.

*Tabla 15. Relación de trabajos realizados en Murcia de cáncer oral.*

| Autor                                | Año  | Lugar  | Localización (nº de pacientes) |
|--------------------------------------|------|--------|--------------------------------|
| De Paz Sánchez <sup>[262]</sup> .    | 1992 | Murcia | Lengua (201)                   |
| López-Jornet et al. <sup>[263]</sup> | 2012 | Murcia | Múltiples (94)                 |

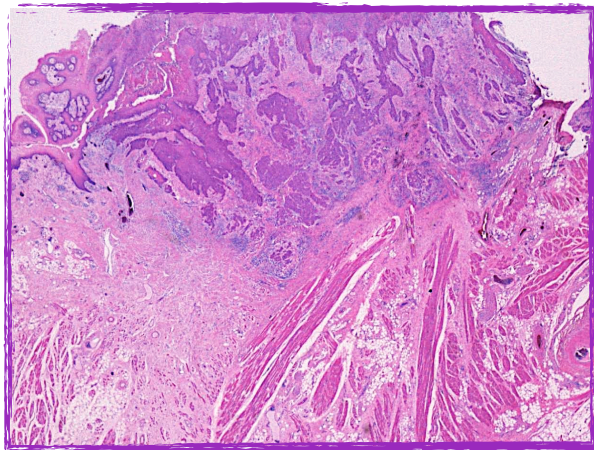






## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

---





## **II.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

El cáncer de la cavidad oral ha sido ampliamente estudiado en su conjunto. Pero sigue teniendo una supervivencia escasa, principalmente en estadios avanzados o cuando se presentan recidivas locorregionales, metástasis o segundos tumores primarios, creando muchas dudas sobre cual es la forma más adecuada de afrontarlo.

Al realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el carcinoma epidermoide de la cavidad oral a nivel mundial y en España, se observó que la mayoría de los artículos se basaban en los tumores de todas las localizaciones y cuando se centraban en una localización solía ser en la lengua.

Los tumores del suelo de boca suelen ser estudiados junto con los tumores linguales en la mayoría de los artículos y son pocas las publicaciones científicas que los estudian de forma aislada.

Hemos querido realizar un estudio exhaustivo epidemiológico descriptivo, analítico y de supervivencia de los casos de carcinoma epidermoide del suelo de la boca en la Región de Murcia y compararlo con la literatura.

## II.2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El carcinoma epidermoide de suelo de boca es el segundo en frecuencia después del carcinoma epidermoide de lengua. Se precisan estudios más exhaustivos para determinar si los protocolos de actuación son correctos.

Por tanto, los objetivos de esta Tesis Doctoral son:

1. Realizar el análisis estadístico descriptivo y analítico de la muestra y comparar los resultados con la bibliografía.
2. Analizar la morbilidad postoperatoria y sus factores influyentes.
3. Analizar la supervivencia global, la supervivencia específica por el carcinoma epidermoide de suelo de boca y la supervivencia libre de enfermedad. También la supervivencia según la presencia de un segundo tumor primario en función de la supervivencia global.
4. Analizar la supervivencia específica según las siguientes variables: el sexo, la edad, el consumo de tabaco y alcohol, los antecedentes clínicos y de neoplasia previa, el lado afecto, la realización de mandibulectomía, de microcirugía, de traqueostomía, las complicaciones postquirúrgicas, el grado histológico, la afectación de márgenes quirúrgicos, el límite tumoral, el infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario peritumoral, la infiltración perivascular o perilinfática, la invasión perineural, la necrosis, la infiltración de la musculatura estriada, la infiltración de las glándulas salivares, la afectación ósea, las metástasis ganglionares, la rotura extracapsular, el estadio TNM (según la T postquirúrgica), el estadio TNM (según la N postquirúrgica), el estadio tumoral

postquirúrgico, el tratamiento coadyuvante, el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la recidiva locorregional, la existencia de recidiva local, recidiva regional, y de metástasis a distancia.

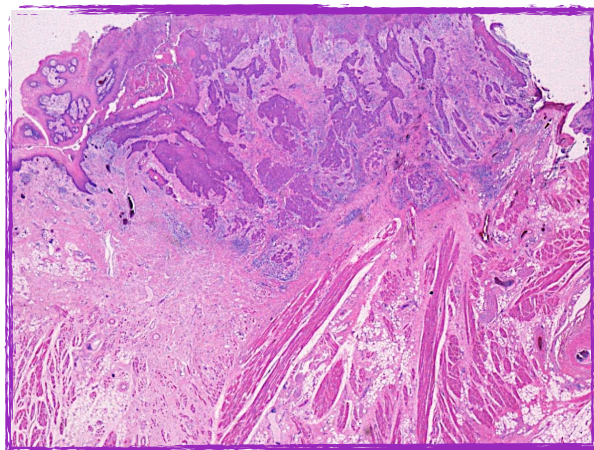
5. Analizar que variables influyen de forma independiente en la supervivencia.





# III. MATERIAL Y MÉTODOS

---





### III.1. POBLACIÓN Y MUESTRA ESTUDIADA.

Se realiza un estudio retrospectivo, basado en los pacientes que han sido diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca desde 1996 hasta 2011 por cáncer del Suelo de la Boca. En este periodo de tiempo han sido codificados con los números 144.8<sup>1</sup> y 144.9<sup>2</sup>, por el Servicio de Codificación con el diagnóstico de Neoplasia de Suelo de Boca un total de 117 pacientes, de los cuales se han incluido en el estudio 90 pacientes que cumplían con todos los requisitos.

Todos estos pacientes han sido diagnosticados y tratados en la Comunidad Autónoma de Murcia, la cual está dividida sanitariamente en nueve áreas de Salud (Tabla 16, Figura 44):

*Tabla 16. Áreas de Salud en la Región de Murcia.*

|                                    |                                             |                                            |
|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Área de Salud I:<br>Murcia/ Oeste. | Área de Salud IV:<br>Noroeste.              | Área de Salud VII:<br>Murcia / Este.       |
| Área de Salud II:<br>Cartagena.    | Área de Salud V:<br>Altiplano.              | Área de Salud VIII:<br>Mar Menor.          |
| Área de Salud III:<br>Lorca.       | Área de Salud VI:<br>Vega Media del Segura. | Área de Salud IX:<br>Vega Alta del Segura. |

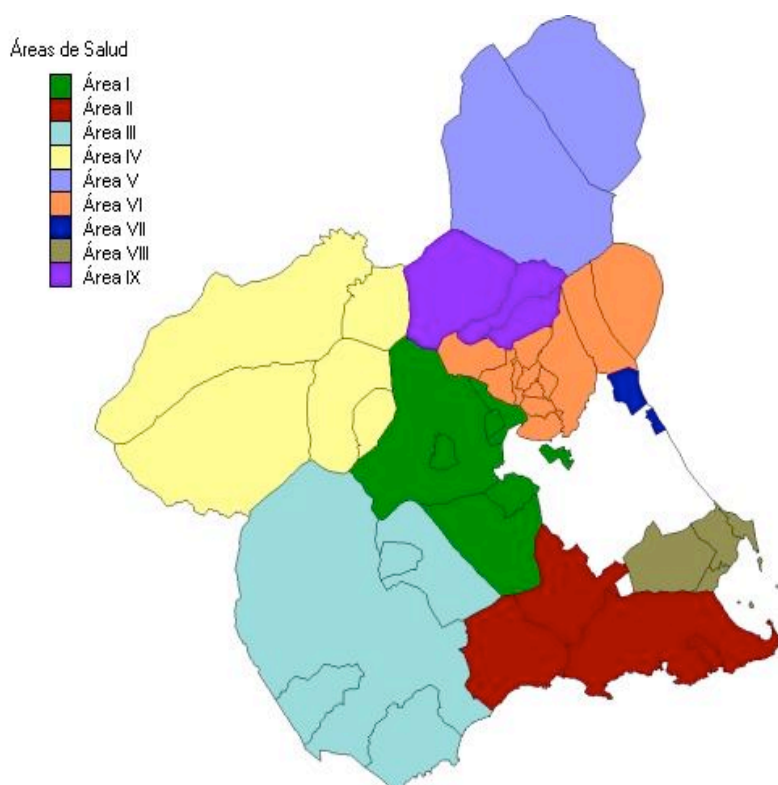
<sup>1</sup> Neoplasia maligna de otros sitios del Suelo de la Boca.

<sup>2</sup> Neoplasia maligna de Suelo de Boca sin especificar.

## **III.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

### **III. 2.1. Criterios de Inclusión:**

- Pacientes diagnosticados de cáncer de suelo de boca mediante estudio anatomopatológico como tumor primario.
- Pacientes incluidos en la base de datos del Hospital por el Servicio de Codificación del mismo.
- Pacientes tratados quirúrgicamente de forma inicial por el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Pacientes de cualquier edad y sexo.



*Figura 44. Áreas de salud en la Región de Murcia.*

### **III.2.2. Criterios de Exclusión:**

- Pacientes diagnosticados previamente a 1996, aunque presenten recidivas tumorales en los años siguientes.
- Pacientes intervenidos a partir de 2012.
- Pacientes en Estadio IVB o IVC, irresecables quirúrgicamente.
- Pacientes que han recibido como tratamiento inicial Radioterapia y/o Quimioterapia.
- Pacientes intervenidos en otros Hospitales de forma inicial.
- Pacientes que presentan recidivas que afecten al suelo de la boca.

Se ha evaluando cada historia, recogiendo los datos de forma retrospectiva, y cumplimentando el Formulario de la Base de Datos del Comité de Tumores de Cabeza y Cuello. Para completar el estudio de manera exhaustiva relativo a la información de las defunciones se ha contado con el Programa CIVITAS ®, que es un Gestor poblacional y de Recursos Sanitarios pudiendo obtener una información más precisa.

El seguimiento mínimo fue de 1,5 años o la defunción de los pacientes y el máximo de 17 años.

### **III.3. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS.**

En este formulario se incluye:

#### **III.3.1. Datos de filiación del paciente.**

1. N° de Historia Clínica.

2. Fecha de Nacimiento.

3. Edad al diagnóstico.

4. Sexo:

0. Mujer.

1. Hombre.

5. Profesión.

0. No conocida.

1. Conductor.

2. Agricultor

3. Ama de casa.

4. Albañil.

5. Pintor.

6. Camarero.

7. Administrativo.

8. Carpintero.

9. Auxiliar de enfermería.

10. Profesor.

6. Localidad.

1. Abanilla.
2. Abarán.
3. Águilas.
4. Albudeite.
5. Alcantarilla.
6. Aledo.
7. Alguazas.
8. Alhama.
9. Archena.
10. Beniel.
11. Blanca.
12. Bullas.
13. Calasparra.
14. Campos del Río.
15. Caravaca de la Cruz.
16. Cartagena.
17. Cehegin.
18. Ceutí.
19. Cieza.
20. Fortuna.
21. Fuente Álamo.
22. Jumilla.
23. Librilla.
24. Lorca.
25. Lorquí.
26. Mazarrón.

27. Molina de Segura.
28. Moratalla.
29. Mula.
30. Murcia.
31. Ojós.
32. Pliego.
33. Puerto Lumbreras.
34. Ricote.
35. San Javier.
36. San Pedro del Pinatar.
37. Santomera.
38. Torre pacheco.
39. Las Torres de Cotillas.
40. Unión (La).
41. Yecla.
42. Otros.

7. Área de salud.

0. Otra.
1. Área de salud I. Murcia/oeste.
2. Área II. Cartagena.
3. Área III. Lorca.
4. Área IV. Noroeste.
5. Área V. Altiplano.
6. Área VI. Vega media del segura.
7. Área VII. Murcia / Este.
8. Área VIII. Mar menor.
9. Área IX. Vega del segura.



### **III.3.2. Antecedentes clínicos.**

1. Tabaco:

- 0. No.
- 1. Menos 10 cigarrillos/día.
- 2. De 10 a 20 cigarrillos/día.
- 3. De 21 a 30 cigarrillos/día.
- 4. De 31 a 40 cigarrillos/día.
- 5. Más de 40 cigarrillos/día.
- 6. Ex-Fumador de más de 10 años.

2. Alcohol:

- 0. No.
- 1. Menos de 50 ml/día.
- 2. De 50 a 100 ml/día.
- 3. Más de 100 ml/día.
- 4. Ex etílico de más de 1 año.

3. Exploración intraoral (restos radiculares):

- 0. No.
- 1. Si.

4. Otros antecedentes clínicos de interés:

Los antecedentes clínicos han sido diagnosticados por el Médico de Familia.

- 0. No.

1. Diabetes (DM).
2. Hipertensión arterial (HTA).
3. Cardiopatía isquémica (CI).
4. Accidente cerebrovascular (ACV).
5. Cirrosis hepática.
6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
7. Otras.

5. Neoplasia previa de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga.

a. Número de historia clínica.

b. Fecha de consulta.

c. Localización.

1. Piel.
2. Pulmón.
3. Esófago.
4. Cabeza y Cuello.
5. Vejiga.
7. Mama.
8. Otros.

d. Lado.

0. No especificado.
1. Derecho.
2. Izquierdo.
3. Medio.

e. Anatomía Patológica:

1. Carcinoma Epidermoide.
2. Carcinoma Basocelular.
3. Carcinoma Lobulillar.

f. Tratamiento:

1. Quirúrgico.
2. Radioterápico.
3. Quimioterapia.
4. 1+2.
5. 1+2+3
6. 2+3.

### **III.3.3. Datos sobre el tumor y el estadio general del paciente.**

1.Fecha de consulta.

2. Primer síntoma.

0. Asintomático/hallazgo casual.
1. Leucoplasia.
2. Dolor.
3. Lesión evidente cutáneo mucosa.
4. Úlcera.

5. Tumoración.

6. 2 + 4

7. 4 + 5.

8. Disfagia.

9. Odinofagia.

10. Disnea.

11. Tumoración cervical.

3. Localización.

1. Suelo de Boca.

2. 1 + Dos tercios anteriores de lengua.

3. 1 + Encía inferior.

4. 1 + Base de lengua.

5. 1 + Submandibular.

4. Lado.

1. Derecho.

2. Izquierdo.

3. Medio.

4. Medio más derecho.

5. Medio más izquierdo.

5. Método diagnóstico.

0. Sospecha clínica.

1. Biopsia.

2. Citología.

6. Anatomía patológica.

0. No demostrativa de malignidad.
1. Displasia leve.
2. Displasia moderada.
3. Displasia severa-carcinoma in situ.
4. Carcinoma epidermoide.
5. Carcinoma epidermoide bien diferenciado.
6. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.
7. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.
8. Carcinoma epidermoide tipo fusocelular.
9. Carcinoma epidermoide tipo basaloide.
10. Carcinoma epidermoide tipo verrugoso.
11. Carcinoma mucoepidermoide de alto grado.
12. Carcinoma mucoepidermoide de grado medio.
13. Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado.
14. Carcinoma adenoideo quístico.

7. Índice de Karnofsky.

1. 100 %.
2. 90 %.
3. 80 %.
4. 70%.
5. 60%.
6. 50%.
7. 40 %.
8. 30 %.
9. 20 %.
10. 10%.

8. TNM clínico.

a. T clínico.

- 0. Tx. Tumor primario no valorable.
- 1. T0. No evidencia de tumor primario.
- 2. Tis. Carcinoma in situ.
- 3. T1. Tumor menor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
- 4. T2. Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 4 cm en su mayor dimensión.
- 5. T3. Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión.
- 6. T4a. El tumor invade estructuras adyacentes (eg, a través del hueso cortical, en profundidad de la musculatura extrínseca de la lengua, seno maxilar, piel de la cara), pero es **resecable**.
- 7. T4b. El tumor invade el espacio masticatorio, láminas pterigoideas, la base de cráneo o recubre la arteria carótida interna, siendo **irresecable**.

b. N clínico.

- 0. NX. Ganglios linfáticos regionales no valorables.
- 1. N0. No metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- 2. N1. Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión.
- 3. N2a. Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión.

4. N2b. Metástasis en múltiples ganglios linfáticos, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión.
5. N2c. Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión.
6. N3. Metástasis en ganglios linfáticos mayor de 6 cm en su mayor dimensión.

c. M clínico.

0. MX. No es posible evaluar una metástasis a distancia.
1. M0. No existe metástasis a distancia.
2. M1. Presencia de metástasis a distancia.

9. Estadíaaje tumoral clínico.

0. Estadio 0.
1. Estadio I.
2. Estadio II.
3. Estadio III.
4. Estadio IVA.
5. Estadio IVB.
6. Estadio IVC.

### **III.3.4. Tratamiento.**

1. Intención de tratamiento.

1. Curativa.

2. Paliativa.

2. Cirugía local:

a. Cirugía local:

0. No.

1. Si.

b. Fecha.

c. Técnica de tumor índice.

1. Exéresis a la demanda.

2. Ampliación de bordes.

d. Técnica de tumor simultáneo.

0. No.

1. Exodoncia de restos radiculares y/piezas dentarias.

2. Glosectomía parcial.

3. Resección amígdalar.

e. Fecha de alta.



3. Mandibulectomía.

a. Mandibulectomía.

0. No.

1. Si.

b. Tipo:

0. No.

1. Marginal.

2. Segmentaria.

4. Cirugía regional.

a. Cirugía regional.

0. No.

1. Si.

b. Fecha.

c. Técnica lado derecho.

1. Área I y II.

2. Área I, II y III.

3. Área I, II, III y IV.

4. Área I, II, III, IV y V.

5. Área I, II, III, IV y V + YI, ECM y/o XI par.

d. Técnica lado izquierdo.

1. Área I y II.
2. Área I, II y III.
3. Área I, II, III y IV.
4. Área I, II, III, IV y V.
5. Área I, II, III, IV y V + YI, ECM y/o XI par.

e. Vaciamiento unilateral o bilateral.

0. No.
1. Unilateral.
2. Bilateral.

f. Fecha de alta.

5. Ganglio Centinela.

a. Ganglio centinela.

0. No.
1. Si.

b. Ganglio centinela lado.

1. Derecho.
2. Izquierdo.

6. Reconstrucción.

a. Reconstrucción.

0. No.

1. Si.

b. Fecha.

c. Técnica.

1. Injerto libre.

2. Colgajo local.

3. Colgajo nasogeniano.

4. Colgajo pectoral.

5. Injerto microvascularizado de radial.

6. Injerto microvascularizado de peroné.

7. Injerto microvascularizado de cresta iliaca.

8. Injerto microvascularizado anterolateral.

9. Colgajo de platisma.

d. Microcirugía.

0. No.

1. Si.

e. Fecha de alta.

7. Complicaciones.

0. No.
1. Hemorragia postquirúrgica.
2. Infección de la herida.
3. Dehiscencia de la herida.
4. Comunicación orocervical
5. Seroma.
6. Hematoma cervical.
7. Muerte.
8. Otras.

8. Histopatología.

a. Histopatología definitiva.

0. No demostrativa de malignidad.
1. Displasia leve.
2. Displasia moderada.
3. Displasia severa-carcinoma in situ.
4. Carcinoma epidermoide.
5. Carcinoma epidermoide bien diferenciado.
6. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.
7. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.
8. Carcinoma epidermoide tipo fusocelular.
9. Carcinoma epidermoide tipo basaloide.
10. Carcinoma epidermoide tipo verrugoso.
11. Carcinoma mucoepidermoide de alto grado.
12. Carcinoma mucoepidermoide de grado medio.
13. Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado.
14. Carcinoma adenoideo quístico.

b. Márgenes.

0. Libres (Mayor 5 mm).
1. Próximos (1 a 5 mm).
2. Afectos.

c. Márgenes (cm).

d. Tamaño tumoral (cm).

- Tamaño Tumoral (TT) Anteroposterior.
- TT Ancho.
- TT Profundidad.

e. Tipo macroscópico

0. Plano.
1. Ulcerado.
2. Infiltrante.
3. Excrecente-exofítico.
4. Ulceroinfiltrante.
5. Ulcerada-excrecente.

f. Tumoración focal o multifocal.

0. Focal.
1. Multifocal.
2. No tumor.

g. Profundidad máxima de invasión del corion (mm).

h. Límite tumoral.

0. Nítido.

1. Irregular.

2. No tumor.

i. Infiltrado inflamatorio peritumoral.

0. Nulo (no tumor).

1. Leve.

2. Moderado.

3. Intenso.

j. Invasión de vasos sanguíneos y/o linfáticos.

0. No.

1. Si.

k. Invasión perineural.

0. No.

1. Si.

l. Necrosis.

0. No.

1. Si.

m. Afectación del músculo estriado.

0. No.

1. Si.

n. Afectación de las glándulas salivares.

0. No.

1. Si (Gl.Salivares menores adyacentes).

2. SI (Gl. Sublingual o Submaxilar).

ñ. Afectación ósea.

0. No AP de hueso.

1. No afectación ósea.

2. Si afectación ósea.

o. Número de ganglios disecados.

p. Número de ganglios disecados derechos.

q. Número de ganglios disecados izquierdos.

r. Número de ganglios positivos.

s. Rotura capsular.

0.No metástasis ganglionar.

1. No rotura capsular.

2. Si hay rotura capsular.

t. Metástasis ganglionares homolaterales, bilaterales o contralaterales.

1. Homolaterales.

2. Bilaterales.

3. Contralaterales.

u. Tamaño de la adenopatía mayor encontrada en el vaciamiento ganglionar (cm).

v. pTNM.

v.1. pT.

0. Tx. Tumor primario no valorable.

1. T0. No evidencia de tumor primario.

2. Tis. Carcinoma in situ.

3. T1. Tumor menor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.

4. T2. Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 4 cm en su mayor dimensión.

5. T3. Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión.

6. T4a. El tumor invade estructuras adyacentes (eg, a través del hueso cortical, en profundidad de la musculatura extrínseca de la lengua, seno maxilar, piel de la cara), pero es **resecable**.



7. T4b. El tumor invade el espacio masticatorio, láminas pterigoideas, la base de cráneo o recubre la arteria carótida interna, siendo **irresecable**.

v.2. pN.

0. NX. Ganglios linfáticos regionales no valorables.

1. N0. No metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

2. N1. Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión.

3. N2a. Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión.

4. N2b. Metástasis en múltiples ganglios linfáticos, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión.

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

6. N3. Metástasis en ganglios linfáticos mayor de 6 cm en su mayor dimensión.

w. Estadio tumoral postquirúrgico.

0. Estadio 0.

1. Estadio I.

2. Estadio II.

- 3. Estadio III.
- 4. Estadio IVA.
- 5. Estadio IVB.
- 6. Estadio IVC.

x. Grado Histológico.

Se procede a agrupar todos los diagnósticos de carcinoma en cuatro grupos. Esto permite la elección del tratamiento posterior a la cirugía más adecuado.

- 0. Gx. Carcinoma epidermoide (Se incluirán la variante fusocelular).
- 1. G1. Carcinoma epidermoide bien diferenciado.
- 2. G2. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.
- 3. G3. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

9. Quimioterapia.

a. Quimioterapia.

- 0. No.
- 1. Si.

b. Tipo.

- 1. Inducción.
- 2. Quimio-radioterapia concomitantes.

3. Inducción + concomitante.

4. Adyuvante.

c. Fecha de inicio.

d. Fecha de fin.

e. Farmacos.

1. Cisplatino.

2. 5-Fluorouracilo.

3. Ciclofosfamida.

4. Metotrexate.

f. Respuesta local.

1. Respuesta completa.

2. Respuesta parcial.

3. Enfermedad estable.

4. Progresión.

g. Respuesta regional.

1. Respuesta completa.

2. Respuesta parcial.

3. Enfermedad estable.

4. Progresión.

h. Complicaciones.

- 0. No.
- 1. Anemia.
- 2. Nauseas.
- 3. Mucositis.
- 4. Astenia.
- 5. Fiebre neutropénica.
- 6. Vómitos

10. Radioterapia.

a. Radioterapia.

- 0. No.
- 1. Si.

b. Fecha de inicio.

c. Fecha de finalización.

d. Dosis.

- 1. Menos de 40 Gy.
- 2. De 40 a 50 Gy.
- 3. De 51 a 60 Gy.
- 4. De 61 a 70 Gy.
- 5. Más de 70 Gy.

e. Fraccionamiento.

1. Estándar.
2. Hiperfraccionado.
3. Estándar acelerado.
4. Hiperfraccionado acelerado.

f. Respuesta local.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

g. Respuesta regional.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

h. Complicaciones.

0. No.
1. Mucositis.
2. Dermatitis.
3. Xerostomía.
4. Dermatitis + Mucositis.

11. Traqueotomía.

a. Traqueostomía.

0. No.

1. Si.

b. Fecha de inicio.

c. Fecha de cierre efectivo.

### **III.3.5. Cirugía secundaria, persistencia-recidiva, metástasis y/o otra neoplasia.**

1. Otros problemas que requieran cirugía (Orostoma, faringostoma, disnea, aspiraciones, disfagia, absceso cervical, rechazo del material de osteosíntesis, ORN mandibular).

0. No.

1. Si.

a. Otros problemas que requieran cirugía especificar:

1. Osteoradionecrosis (ORN) mandibular.

2. Fractura patológica.

3. Rechazo material de osteosíntesis.

b. Otros problemas que requieran cirugía. Fecha.

c. Otros problemas que requieran cirugía. Técnica:

1. Cámara hiperbárica.

2. Retirada material de osteosíntesis.

2. Recidiva local.

a. Recidiva local.

0. No.

1. Si.

b. Fecha de consulta.

c. Localización.

1. Suelo de Boca.

2. Lengua móvil.

3. Base de lengua.

4. Amígdala palatina.

5. Encía inferior.

6. Trígono retromolar.

d. Método diagnóstico.

1. Biopsia.

2. Sospecha clínica.

3. Citología.

3. Recidiva regional.

a. Recidiva regional.

0. No.

1. Si.

b. Fecha de consulta.

c. Lado.

1. Derecho.

2. Izquierdo.

d. Área.

1. Área I.

2. Área II.

3. Área III.

4. Área IV.

5. Área V.

6. Múltiples áreas.

e. Método diagnóstico.

1. Biopsia.

2. Sospecha clínica.

3. Citología.

4. Metástasis a distancia.

a. Metástasis a distancia.

0. No.



1. Si.

b. Fecha de consulta.

c. Localización.

1. Pulmón.

2. Hígado.

3. Hueso.

4. Mediastino.

5. 1+4.

d. Método diagnóstico.

1. PAAF.

2. RMN.

3. Gammagrafía Ósea.

4. PET-TAC.

5. Sospecha clínica.

6. Biopsia.

5. Otra neoplasia de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga, mama, etc:

a. Otra neoplasia de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga, mama, etc:

0. No.

1. Si.

b. Otra neoplasia de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga, mama, etc. Fecha de consulta.

c. Otra neoplasia de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga, mama, etc. Localización:

1. Laringe.
2. Faringe.
3. Esófago.
4. Cerebro.
5. Pulmón.
6. Mama.
7. No conocido.

6. Progresión de la enfermedad.

0. No.

1. Si.

7. Tratamiento.

a. Quirúrgico.

a.1. Quirúrgico.

0. No.

1. Si.

a.2. Cirugía local:

0. No.

1. Si.

a.2.1. Fecha.

a.2.2. Técnica de tumor índice.

1. Exéresis a la demanda.

2. Ampliación de bordes.

a.2.3. Técnica de tumor simultáneo.

0. No.

1. Exodoncia de restos radiculares y/piezas dentarias.

2. Glosectomía parcial.

3. Resección amigdalar.

a.2.4.Fecha de alta.

a.3. Cirugía regional.

a.3.1. Cirugía regional.

0. No.

1. Si.

a.3.2. Fecha.

a.3.2. Técnica lado derecho.

1. Área I y II.
2. Área I, II y III.
3. Área I, II, III y IV.
4. Área I, II, III, IV y V.
5. Área I, II, III, IV y V + YI, ECM y/o XI  
par.

a.3.3. Técnica lado izquierdo.

1. Área I y II.
2. Área I, II y III.
3. Área I, II, III y IV.
4. Área I, II, III, IV y V.
5. Área I, II, III, IV y V + YI, ECM y/o XI  
par.

a.3.4. Vaciamiento unilateral o bilateral.

0. No.
1. Unilateral.
2. Bilateral.

a.3.5. Fecha de alta.

a.4. Reconstrucción.

a.4.1. Reconstrucción.

0. No.

1. Si.

a.4.2. Fecha.

a.4.3. Técnica.

1. Injerto libre.
2. Colgajo local.
3. Colgajo nasogeniano.
4. Colgajo pectoral.
5. Injerto microvascularizado de radial.
6. Injerto microvascularizado de peroné.
7. Injerto microvascularizado de cresta iliaca.
8. Injerto microvascularizado anterolateral.
9. Colgajo de platisma.

b. Quimioterapia.

b.1. Quimioterapia.

0. No.

1. Si.

b.2. Tipo.

1. Inducción.
2. Quimio-radioterapia concomitantes.
3. Inducción + concomitante.
4. Adyuvante.
5. Paliativa.

b.3. Fecha de inicio.

b.4. Fecha de fin.

b.5. Farmacos.

b.6. Respuesta local.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

b.7. Respuesta regional.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

b.8. Complicaciones:

0. No.
1. Anemia.
2. Náuseas.
3. Mucositis.
4. Astenia.
5. Fiebre neutropénica.
6. 1 +2 +3.

7. 1+5.

8. 3 + 5.

c. Radioterapia.

c.1. Radioterapia

0: No.

1: Si.

c.2. Fecha de inicio.

c.3. Fecha de finalización.

c.4. Dosis.

1. Menos de 40 Gy.

2. De 40 a 50 Gy.

3. De 51 a 60 Gy.

4. De 61 a 70 Gy.

5. Más de 70 Gy.

c.5. Fraccionamiento.

1. Estándar.

2. Hiperfraccionado.

3. Estándar acelerado.

4. Hiperfraccionado acelerado.

c.6. Respuesta local.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

c.7. Respuesta regional.

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión.

c.8. Complicaciones.

0. No.
1. Mucositis.
2. Dermatitis.
3. Xerostomía.
4. 1 +2.
5. 1+2+3.
6. 2+3.
7. 1+3.



### **III.3.6. Estatus del paciente.**

1. Fecha de última revisión ó exitus.

2. ¿Fuma?

0: No fuma.

1: Si fuma.

3. Estatus del paciente:

1: Vivo sin enfermedad neoplásica.

2: Vivo con enfermedad neoplásica.

3: Exitus.

4: Perdido de vista.

4. ¿En caso de exitus?

1: Causa neoplásica.

2: Complicaciones del tratamiento.

3: No conocida, no neoplásica.

4: Causa neoplásica de un tumor de otra localización.

5: Otras.

### **III.4. ASPECTOS ÉTICOS.**

- Los datos recogidos se guardaron por su número de historia clínica.
- Los pacientes conservaron su anonimato.
- Los pacientes que dieron su consentimiento para la realización de fotografías de uso sólo en ámbito médico, firmaron un consentimiento informado.

### **III.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Se ha realizado un análisis descriptivo para cada variable obteniéndose la distribución de frecuencias (absolutas y relativas); en el caso de variables cuantitativas se calcularon también parámetros característicos como: media, mediana, desviación típica y rango.

Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó el contraste de independencia mediante el análisis de tablas de contingencia, con el test de la  $X^2$  de Pearson o con el test exacto de Fisher según el caso, complementando con análisis de residuos, considerando los valores estadísticamente significativos para  $p < 0,05$ .

En las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para valorar la normalidad de las mismas, y posteriormente se compararon las medias con la T de Student, teniendo significación estadística con una  $p < 0,05$ .

Se realizó un estudio de los factores de riesgo entre variables dicotómicas mediante el riesgo relativo.

Para el análisis de supervivencia se utilizó la prueba de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank para comparar la supervivencia entre grupos.

Las variables significativas en el análisis de supervivencia se sometieron a un estudio multivariante mediante un análisis de regresión de Cox, donde se valoraron los factores más significativos asociados a mayor mortalidad y los más significativos asociados a protección de mortalidad.

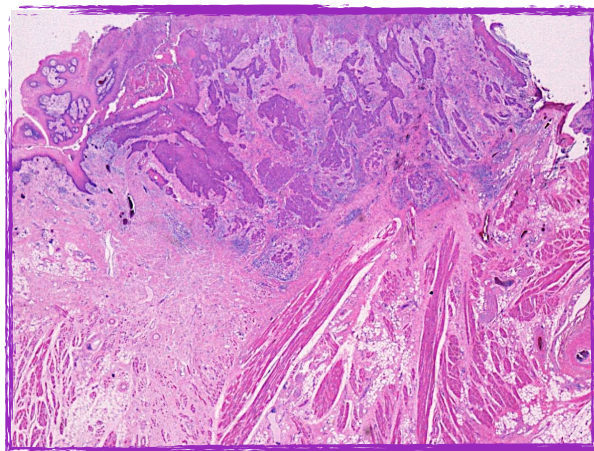
Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ .

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 19.0 (IBM<sup>(R)</sup> Company).



## IV. RESULTADOS

---



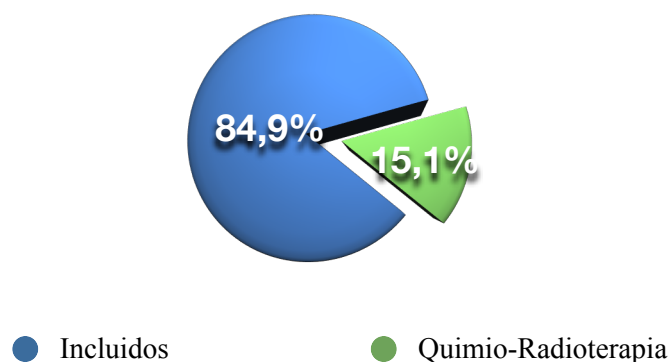


## **IV.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.**

### **IV.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

Entre los años 1996 y 2011, fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide de suelo de boca 117 pacientes según los archivos del Servicio de Codificación del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de los cuales 90 pacientes cumplieron los criterios para ser incluidos en este estudio. Con respecto al resto de pacientes, en 3 casos fue imposible encontrar la historia clínica, 2 pacientes fueron tratados en otros hospitales, otros 2 fueron intervenidos antes de 1996, 4 pacientes estaban mal clasificados y 16 fueron tratados de forma inicial con radioterapia o quimio-radioterapia.

En total fueron tratados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de manera inicial 106 pacientes, de los cuales 16 pacientes fueron derivados a un tratamiento con quimioterapia y radioterapia adyuvantes, de inducción o paliativa, y los 90 restantes son los que forman nuestra muestra a estudio ya que fueron quirúrgicos de forma primaria (Figura 45).

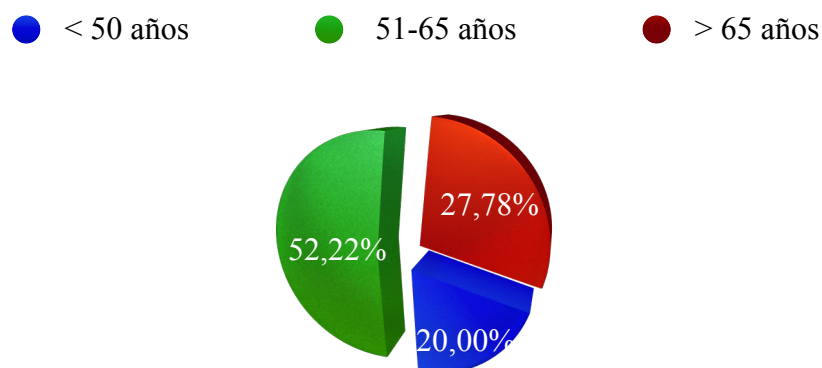


*Figura 45. Pacientes tratados de carcinoma epidermoide de suelo de boca en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca desde 1996 hasta 2011.*

## **IV.1.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MUESTRA A ESTUDIO.**

### **IV.1.2.a. Edad y sexo.**

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 58,88 años, con una desviación típica de 9,64 años, siendo la edad mínima de 38 años y la máxima de 81 años. Cuando se agruparon los pacientes por edad el mayor porcentaje se encontró entre los 51-65 años con un 52,2% (Figura 46).



*Figura 46. Distribución de pacientes según el grupo de edad.*



Los pacientes menores de 45 años fueron 8 (8,9%).

Al observar el sexo de los pacientes vemos que un 88,89% fueron hombres y un 11,11% mujeres.

En la figura 47 se relacionó la edad y el sexo, observando el mayor porcentaje de hombres entre los 51-65 años con un 47,8% y el menor porcentaje de mujeres en mayores de 65 años con un 2,22%.

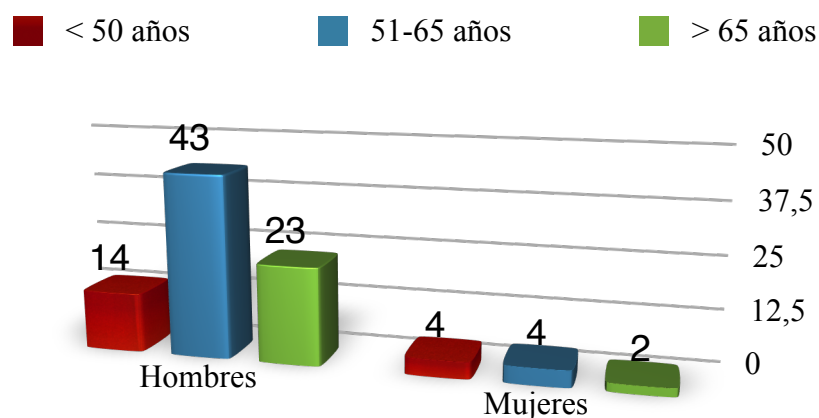


Figura 47. Distribución por grupos de edad y sexo.

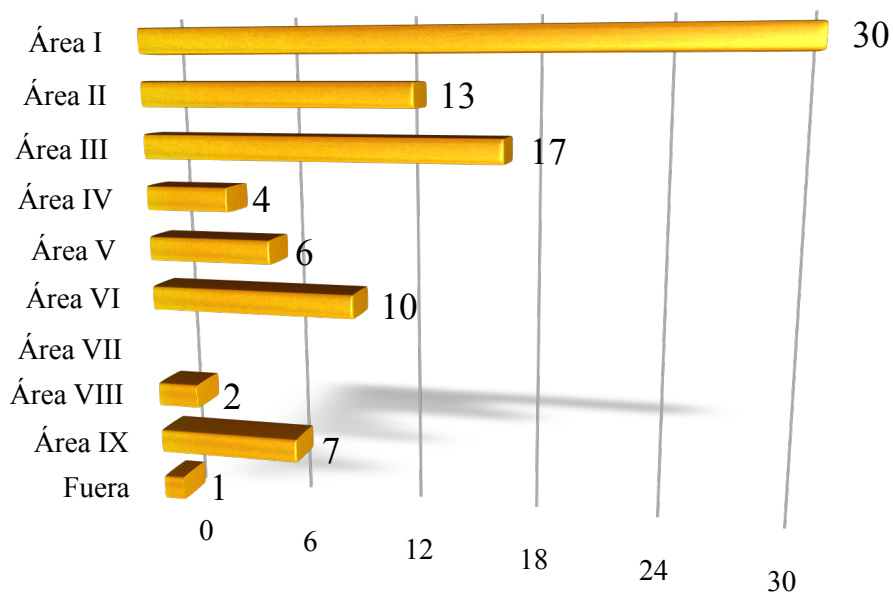
#### IV.1.2.b. Profesión.

No había datos sobre la profesión en 74 pacientes, 4 pacientes eran agricultores, 2 pacientes eran conductores, 2 camareros, 2 administrativos, 1 ama de casa, 1 albañil, 1 pintor, 1 carpintero, 1 auxiliar de enfermería y finalmente 1 profesor.

#### IV.1.2.c. Áreas sanitarias y localidades.

Cuando se agruparon según el área sanitaria se observó un mayor porcentaje en el Área I (Murcia/Oeste) con un 33,3%, en el Área III (Lorca) con

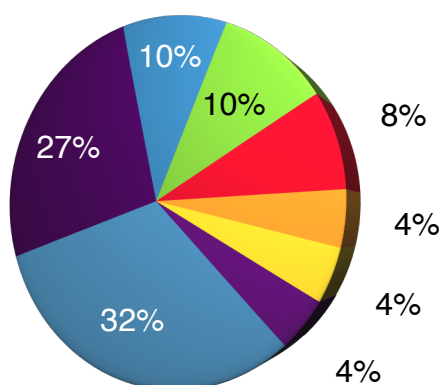
un 18,9%, en el Área II (Cartagena) con un 14,4% y en el Área VI (Vega media del Segura) con un 11,1% (Figura 48).



*Figura 48. Número de pacientes según el área sanitaria a la que pertenece.*

Las localidades con mayor número de pacientes fueron Murcia con un 27%, después Cartagena y Lorca con un 10% cada una (Gráfica 7).

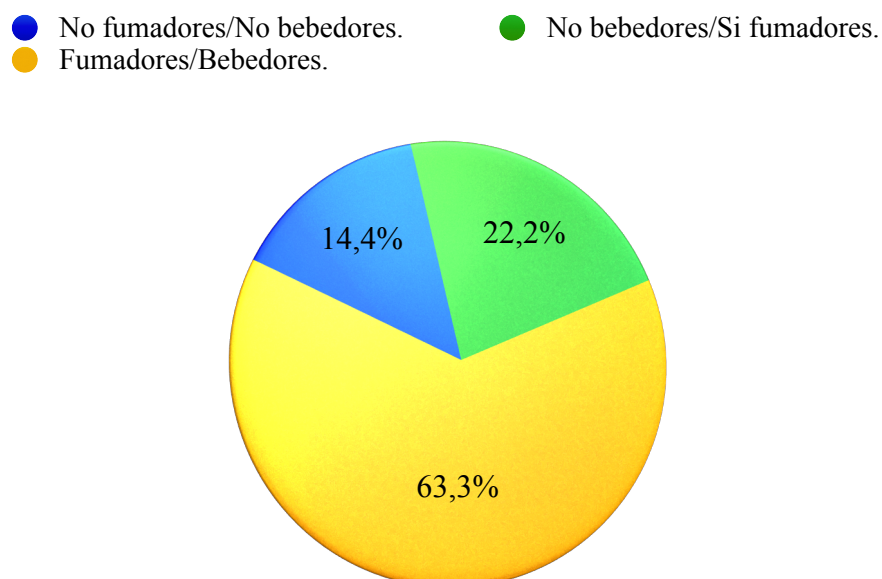
● Murcia    ● Cartagena    ● Lorca    ● Aguilas    ● Cieza    ● Yecla  
● La Unión    ● Resto



*Figura 49. Porcentaje de pacientes por localidades.*

#### IV.1.2.d. Consumo de tabaco y alcohol.

Al observar el consumo de tabaco y alcohol, un 85,6% de los pacientes eran o habían sido fumadores, un 63,3% eran o habían sido bebedores y un 63,3% (57 pacientes) presentaban las dos características. No había ningún paciente que fuera bebedor y que no fumara (Figura 50).



*Figura 50. Agrupación del tabaco y el alcohol.*

Los dos grupos con mayor consumo de tabaco fueron el de 21-30 cigarrillos y el de más de 40 cigarrillos, entre los dos contenían a más del 50% de los pacientes (Tabla 17). Si agrupamos los pacientes no fumadores con los ex-fumadores, el 77,8% (70 pacientes) eran fumadores y el 22,2% (20 pacientes) eran no fumadores.

*Tabla 17. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del consumo de tabaco.*

|                          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| No                       | 13                | 14,4              | 14,4                         | 14,4                            |
| <10 cigarrillos / día.   | 4                 | 4,4               | 4,4                          | 18,9                            |
| 10-20 cigarrillos / día. | 9                 | 10,0              | 10,0                         | 28,9                            |
| 21-30 cigarrillos / día. | 26                | 28,9              | 28,9                         | 57,8                            |
| 31-40 cigarrillos / día. | 7                 | 7,8               | 7,8                          | 65,6                            |
| >40 cigarrillos / día.   | 24                | 26,7              | 26,7                         | 92,2                            |
| Ex-Fumador > 10 años.    | 7                 | 7,8               | 7,8                          | 100,0                           |
| Total                    | 90                | 100,0             | 100,0                        |                                 |

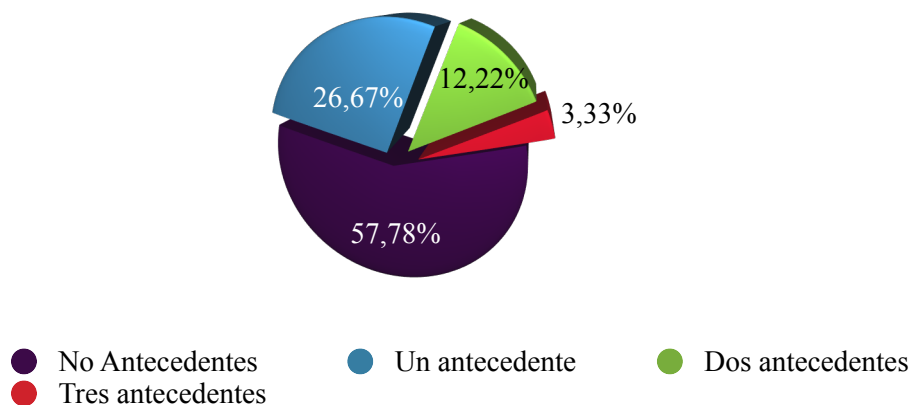
Los pacientes consumidores de alcohol correspondían a un 63,3 % (57 pacientes) y un 44,5 % consumían más de 50 ml/día (Tabla 18). Si consideramos a los pacientes que dejaron de beber como no consumidores, el 55,6 % (50 pacientes) eran bebedores y el 44,4 % (40 pacientes) eran no bebedores.

*Tabla 18. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del consumo de alcohol.*

|                    | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| No                 | 33                | 36,7              | 36,7                         | 36,7                            |
| < 50 ml/día.       | 10                | 11,1              | 11,1                         | 47,8                            |
| 50-100 ml/día.     | 23                | 25,6              | 25,6                         | 73,3                            |
| >100 ml/día.       | 17                | 18,9              | 18,9                         | 92,2                            |
| Ex-etílico > 1 año | 7                 | 7,8               | 7,8                          | 100,0                           |
| Total              | 90                | 100,0             | 100,0                        |                                 |

#### IV.1.2.e. Antecedentes clínicos.

Un 43,3 % de los pacientes presentaban antecedentes clínicos de interés, dentro de estos un 26,67 % sólo presentaba un antecedente (Figura 51).



*Figura 51. Agrupación según el número de antecedentes clínicos.*

Los antecedentes con mayor incidencia fueron la HTA, la DM y la cardiopatía isquémica con un 14,4 %, un 13,3 % y un 8,9 % respectivamente. La cirrosis la padecían un 6,7 % de los pacientes, el EPOC un 4,44 %, los ACV un 3,3 % y el 12,2 % restante tenían otro tipo de antecedente personal. A continuación se presenta una tabla relacionando la HTA y la DM con los otros antecedentes (Tabla 19).

*Tabla 19. Relación entre la HTA y la DM con el resto de antecedentes.*

|                       | HTA      | DM       |
|-----------------------|----------|----------|
| DM                    | 4 (4,4%) | -        |
| Cardiopatía Isquémica | 3 (3,3%) | 1 (1,1%) |
| ACV                   | 1 (1,1%) | 1 (1,1%) |
| Cirrosis Hepática     | 0        | 1 (1,1%) |
| EPOC                  | 1 (1,1%) | 1 (1,1%) |

#### **IV.1.2.f. Restos radiculares.**

Con respecto al estado de la higiene de la cavidad oral, se observó que un 13,3 % (12 pacientes) de los pacientes presentaban restos radiculares.

#### **IV.1.2.g. Datos de neoplasia previa.**

Entre los pacientes de nuestro estudio tuvieron antecedentes de neoplasia previa 6 de ellos, que corresponden a un 6,67 % del total. La edad media al diagnóstico de la neoplasia previa fue de 55,31 años, con una desviación típica de 6,87 años.

El 83,3 % fueron varones (5 de los 6 pacientes). La media de tiempo transcurrido entre la anterior neoplasia y el diagnóstico de la actual fue de 81,32 (+/- 61,37) meses, siendo el valor mínimo de 35,57 y el máximo de 209,97 meses.

Las localizaciones fueron en 1 paciente en la mama, en 2 pacientes en laringe, en 1 en la cavidad nasal, otro en el cuero cabelludo y el último en el labio. El 83,34% fueron de cabeza y cuello.

Con respecto al diagnóstico anatomopatológico 3 fueron diagnosticados como carcinoma epidermoide, 2 fueron basocelulares y 1 fue un carcinoma lobulillar. El tratamiento fue quirúrgico en el 100 % de los casos y en 2 de ellos fue complementado con radioterapia.

### IV.1.3. DIAGNÓSTICO.

#### IV.1.3.a. Datos clínicos.

- **Primer síntoma.**

De nuestros pacientes un 64,4 % acudieron por presentar una lesión evidente cutáneo-mucosa, otro 10 % refirió como primer síntoma el dolor y se quejaban de una úlcera un 14,4% (Tabla 20).

*Tabla 20. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del primer síntoma que el paciente refiere.*

|                                       | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Asintomático</b>                   | 1                 | 1,1               | 1,1                      | 1,1                         |
| <b>Leucoplasia</b>                    | 2                 | 2,2               | 2,2                      | 3,3                         |
| <b>Dolor</b>                          | 9                 | 10,0              | 10,0                     | 13,3                        |
| <b>Lesión evidente cutáneo mucosa</b> | 58                | 64,4              | 64,4                     | 77,8                        |
| <b>Úlcera</b>                         | 13                | 14,4              | 14,4                     | 92,2                        |
| <b>Tumoración</b>                     | 1                 | 1,1               | 1,1                      | 93,3                        |
| <b>Dolor+Úlcera</b>                   | 1                 | 1,1               | 1,1                      | 94,4                        |
| <b>Úlcera+Tumoración</b>              | 1                 | 1,1               | 1,1                      | 95,6                        |
| <b>Disnea</b>                         | 2                 | 2,2               | 2,2                      | 97,8                        |
| <b>Tumoración cervical</b>            | 2                 | 2,2               | 2,2                      | 100,0                       |
| <b>Total</b>                          | 90                | 100,0             | 100,0                    |                             |

- **Localización.**

El tumor afectaba únicamente al suelo de la boca en un 93,3 % (84 pacientes) de los casos. Además del suelo de la boca estaban infiltrados los dos

tercios anteriores de la lengua en un 3,3 % de los casos, la encía inferior en un 2,2 % y en un 1,1 % también la región submandibular.

- **Lado afectado.**

Al analizar el lado afectado, se encontró la tumoración en el suelo de la boca anterior o medio en un 42,22 %, seguido del suelo de boca posterior izquierdo en un 27,8 %, posterior derecho con un 25,6 %, en un 3,33 % afectaba la zona media e izquierda y en un 1,11 % la zona media y derecha.

En el análisis de supervivencia se incluyeron esos pacientes dentro de la zona media del suelo de la boca, y se han agrupado las zonas laterales o posteriores izquierdas y derechas en un sólo grupo.

- **Índice de Karnofsky.**

Según la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar sus tareas rutinarias, se observó que el 74 % de los mismos llevaban una vida normal, en un 22 % presentaron signos o síntomas leves de enfermedad y solo un 3 % llevaban actividades normales, con esfuerzo y con signos y síntomas de enfermedad.

#### **IV.1.3.b. Exploraciones complementarias.**

- **Biopsia.**

La biopsia de la lesión intraoral fue el método diagnóstico en el 100 % de los casos. El resultado de la biopsia fue en un 46,67 % de carcinoma epidermoide sin determinar el grado de diferenciación, seguido por el bien diferenciado y



moderadamente diferenciado con un 23,33 % para cada uno. El resto de los valores los observamos en la siguiente tabla (Tabla 21).

*Tabla 21. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de los resultados anatomopatológicos iniciales.*

|                                     | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Displasia severa-carcinoma in situ. | 2                 | 2,2               | 2,2                      | 2,2                         |
| Carcinoma epidermoide.              | 42                | 46,7              | 46,7                     | 48,9                        |
| C.E. bien diferenciado.             | 21                | 23,3              | 23,3                     | 72,2                        |
| C.E. moderadamente diferenciado.    | 21                | 23,3              | 23,3                     | 95,6                        |
| C.E. pobremente diferenciado.       | 3                 | 3,3               | 3,3                      | 98,9                        |
| C.E. tipo fusocelular.              | 1                 | 1,1               | 1,1                      | 100,0                       |
| Total                               | 90                | 100,0             | 100,0                    |                             |

#### • Pruebas de imagen.

Al 100 % de los pacientes se les realizó una ortopantomografía y una tomografía axial computarizada (TAC) para valorar la extensión de la lesión y la existencia de adenopatías sospechosas de metástasis.

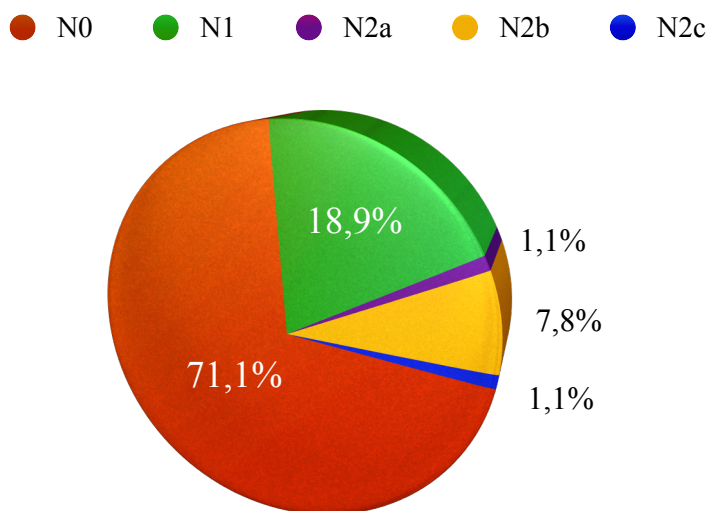
Utilizando la información de la pruebas complementarias y la exploración clínica se clasificaron los pacientes según la clasificación TNM clínica.

#### • Clasificación TNM clínica.

Al evaluar el tamaño tumoral clínicamente y con el TAC [en los casos en los que se veía la lesión (tumores grandes)] se clasificaron como Tis a 2 pacientes

(2,2 %), como T1 a 33 pacientes (36,7%), como T2 a 39 pacientes (43,33 %), como T3 a 10 pacientes (11,11 %) y por último como T4a a 6 pacientes (6,67%).

Con respecto a la presencia de adenopatías palpables sospechosas o encontradas en el TAC, en el 71,1 % (64) de los pacientes no se encontraron indicios y se clasificaron como N0, el 28,9 % restante presentaban adenopatías palpables sospechosas de malignidad. Ningún paciente se podía clasificar como N3, ya que no presentaban en el momento del diagnóstico una adenopatía mayor de 6 cm (Figura 52).



*Figura 52. Clasificación N clínica.*

• **Estadíaaje tumoral clínico.**

El 62,2 % de los pacientes se encontraron en un estadio inicial bajo (Estadio 0, I y II), y el 37,8% restante en estadios III y IV (Tabla 22).

*Tabla 22. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de los pacientes según el estadio clínico.*

| ESTADIO CLÍNICO | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>0</b>        | 2          | 2,2        | 2,2               | 2,2                  |
| <b>I</b>        | 29         | 32,2       | 32,2              | 34,4                 |
| <b>II</b>       | 25         | 27,8       | 27,8              | 62,2                 |
| <b>III</b>      | 20         | 22,2       | 22,2              | 84,4                 |
| <b>IVA</b>      | 14         | 15,6       | 15,6              | 100,0                |
| <b>IVB</b>      | 0          | 0          | 0                 |                      |
| <b>IVC</b>      | 0          | 0          | 0                 |                      |
| <b>Total</b>    | 90         | 100,0      | 100,0             |                      |

#### **IV.1.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

##### **IV.1.4.a. Intención del tratamiento.**

En todos nuestros pacientes la intención inicial del tratamiento fue curativo y todos fueron sometidos a cirugía local.

##### **IV.1.4.b. Tiempo medio desde el diagnóstico hasta la cirugía.**

El tiempo medio desde el día en que los pacientes acuden a la consulta por primera vez hasta la cirugía fue de 34,71 (+/- 21,11) días, el rango fue de 107 días (mínimo de 1 y máximo de 108). A dos pacientes se les realizó ampliación de bordes sin cirugía regional, siendo intervenidos 104 y 108 días respectivamente.

### IV.1.4.c. Preparación preoperatoria.

El 100 % de nuestros pacientes fueron evaluados por el Servicio de Preanestesia para determinar el riesgo preanestésico de los mismos (Figura 53).

|                                                                                                                                                       |             |  |               |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|---------------|--|
|  <p>Hospital Clínico<br/>Universitario Virgen<br/>de la Arrixaca</p> | N.H.C.      |  | Servicio      |  |
|                                                                                                                                                       | Nombre      |  | Sec. / Unidad |  |
|                                                                                                                                                       | 1º Apellido |  | F. Atención   |  |
|                                                                                                                                                       | 2º Apellido |  | Nº Acto C.    |  |
|                                                                                                                                                       | Sexo        |  | DNI.          |  |
|                                                                                                                                                       | F. Nacim.   |  | Dirección     |  |
|                                                                                                                                                       | Edad        |  | Postal        |  |
|                                                                                                                                                       | N.S.S.      |  | Teléfono      |  |
|                                                                                                                                                       | C.I.P. Aut. |  | Procedencia   |  |
|                                                                                                                                                       | Cod. SN     |  |               |  |

ág. 1 de 1

#### INFORME DE CONSULTAS DE PREANESTESIA

Anestesiólogo:

Remitido por el servicio: CMF

Diagnóstico: CA SUELO DE BOCA- Intervención prevista: EXERESIS Y RECONSTRUCCION

**1. ANTECEDENTES PERSONALES**

Hábitos Tóxicos: Alcohol: No- Tabaco: Si- Cig - día: 10-20- Drogas: No-

Alergias: No-

Embarazo: No-

Antecedentes quirúrgicos: NO

Antecedentes anestésicos:

Anestesia General: No- Complicaciones: No-

Anestesia locoregional: No- Complicaciones: No-

Transfusiones anteriores: No- Complicaciones transfusionales:

Enfermedades previas:

Respiratorios: TABAQUISMO (HACE 1 MES NO FUMA)

Tratamiento actual: ninguna.

**2. EXPLORACION FISICA**

Peso: 57.0kg- Talla: 1.5m- IMC: 25.3333333333Kg/m2- T.A.S: 155mmHg- T.A.D: 90mmHg-

Exploración Cardíaca: Normal-

Exploración Pulmonar: Normal-

Apertura bucal: Normal- Distancia T-M: 3 traves de dedo- Mallampati: II- Movilidad cervical: Discreta limitación- Prótesis dental móvil: No-

Implantes dentales Incisivos: No- Posible IOT dificultosa: No

**3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

ECG: RS A 85 LPM, EJE + 30 °, NO ALTERACIONES DE LA REPORALIZACION

RX torax: - SIN HALLAZGOS SIGNIFICATIVOS

Coagulación: NORMAL

Hemograma: NORMAL

Bioquímica: NORMAL

Otros:

**4. CONCLUSIÓN ESTUDIO PREOPERATORIO ASA: II**

Cuidados postoperatorios especializados: REANIMACION

**5. OBSERVACIONES SE LE INFORMA DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO Y DE LAS POSIBLES COMPLICACIONES**

Consentimiento informado: Si

Centro de Salud: Alcantarilla-Sangonera, C.S. Médico de A. Primaria:

*Figura 53. Hoja de preanestesia.*

#### **IV.1.4.d. Técnica quirúrgica empleada para la cirugía local. Mandibulectomía.**

Se realizó resección del tumor a la demanda en 96,7% de los pacientes y en el 3,3% solamente ampliación de bordes.

Entre los pacientes a los que se les realizó exéresis a la demanda se amplió la resección realizando glosectomías parciales a 16 pacientes (17,8%) y en otros 16 se realizaron exodoncias de restos radiculares. Entre estos dos grupos, 4 pacientes presentaban las dos características. Por último, en 1 paciente (1,1%) se realizó una resección amigdalara.

Las mandibulectomías se realizaron en un 70% de los casos (63 pacientes) junto con la exéresis local, de las cuales un 77,8% (49 pacientes) fueron marginales y un 22,2% (14 pacientes) segmentarias.

#### **IV.1.4.e. Cirugía regional.**

Fueron tratados con vaciamientos cervicales el 95,6% de los pacientes. el 4,44% restante no recibió ningún tratamiento a nivel cervical.

Se realizaron vaciamientos unilaterales a 24 pacientes (26,7%) y bilaterales a 62 pacientes (68,88%). En total se realizaron 148 vaciamientos.

En la tabla 21 observamos que la mayor parte de los vaciamientos fueron supraomohioideos (Nomenclatura 1991) o funcionales de los niveles I, II y III (Nomenclatura 2001), siendo en total 87.

Los vaciamientos suprahioideos (niveles I y II) se realizaron 29 veces. Si prestamos atención a la fecha de realización, la mayoría (17 vaciamientos) se realizaron antes de 1998, y el resto (12) antes de 2002. A partir de esta fecha ningún paciente recibió esa elección de vaciamiento (Tabla 23 y Tabla 24).

*Tabla 23. Tipos de vaciamiento según el lado derecho o izquierdo.*

|                                                 | Técnica del lado derecho cervical |          | Técnica del lado izquierdo cervical |          |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
|                                                 | Frecuencia                        | % válido | Frecuencia                          | % válido |
| Área I y II.                                    | 16                                | 21,3     | 13                                  | 17,8     |
| Área I, II y III.                               | 43                                | 57,3     | 44                                  | 60,3     |
| Área I, II, III, IV y V.                        | 11                                | 14,7     | 12                                  | 16,4     |
| Área I, II, III, IV y V +<br>YI, ECM y/o XI par | 5                                 | 6,7      | 4                                   | 5,5      |
| Total                                           | 75                                | 100,0    | 73                                  | 100,0    |

*Tabla 24. Vaciamiento cervicales unilaterales derechos e izquierdos.*

|                                                 | Derecho    | Izquierdo  | Total      |
|-------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Área I y II.                                    | 4 (16,67%) | 2 (8,3%)   | 6 (25%)    |
| Área I, II y III.                               | 7 (29,17%) | 7(29,17%)  | 14 (58,3%) |
| Área I, II, III, IV y V.                        | 0          | 1(4,17%)   | 1(4,2%)    |
| Área I, II, III, IV y V +<br>YI, ECM y/o XI par | 2 (8,3%)   | 1(4,17%)   | 3 (12,5%)  |
| Total                                           | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) | 24 (100%)  |

Al analizar los vaciamientos bilaterales se observó que el 46,8% recibieron vaciamientos bilaterales supraomohioideos, el 16,1 % vaciamientos suprahioideos y el 11,3% vaciamientos funcionales o de los niveles I al V.

Dos pacientes (3,2 %) recibieron un vaciamiento suprahomohioideo de un lado y del otro un suprahioideo. Un vaciamiento supraomohioideo de un lado y funcional del otro se hizo en 8 pacientes (13 %). Un paciente (1,6 %) recibió un suprahioideo del lado derecho y un radical del izquierdo. Finalmente, 5 pacientes (8 %) fueron tratados con vaciamientos supraomohioideos de un lado y radicales del otro.

#### **IV.1.4.f. Ganglio centinela.**

El ganglio centinela se realizó sólo en un paciente (1,1 %) afecto de carcinoma epidermoide de suelo de boca en el año 2005. Fue marcado en el lado izquierdo cervical, siendo positivo, por lo que se le practicó un vaciamiento cervical bilateral y posteriormente radioterapia postoperatoria.

#### **IV.1.4.g. Cirugía reconstructiva.**

Se realizó el cierre directo en un 58,9 % de los pacientes (53 pacientes). En el 41,1 % (37 pacientes) restante se realizó una técnica reconstructiva (Tabla 25).

De los 37 pacientes (41,1 %) que fueron reconstruidos, la técnica quirúrgica empleada en 29 pacientes (32,2 %) fue la reconstrucción microquirúrgica.

*Tabla 25. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del tipo de reconstrucción realizada.*

|          |               | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|---------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Válidos  | IPL           | 2                 | 2,2               | 5,4                      | 5,4                         |
|          | C.Platisma    | 1                 | 1,1               | 2,7                      | 8,1                         |
|          | C.Nasogeniano | 2                 | 2,2               | 5,4                      | 13,5                        |
|          | C.Pectoral    | 3                 | 3,3               | 8,1                      | 21,6                        |
|          | IMV Radial    | 23                | 25,6              | 62,2                     | 83,8                        |
|          | IMV Peroné    | 5                 | 5,6               | 13,5                     | 97,3                        |
|          | IMV ALT       | 1                 | 1,1               | 2,7                      | 100,0                       |
|          | Total         | 37                | 41,1              | 100,0                    |                             |
| Perdidos | Sistema       | 53                | 58,9              |                          |                             |
| Total    |               | 90                | 100,0             |                          |                             |

#### **IV.1.4.h. Traqueostomía.**

En un 30 % (27 pacientes) de los pacientes fue necesaria la realización de una traqueostomía. Un 5,6 % (cinco pacientes) se realizaron en pacientes sin reconstrucción microquirúrgica y en el 24,4% restante (22 pacientes) se realizó junto con la cirugía reconstructiva.

Las traqueostomías fueron realizadas de manera programada en un 85,2% de los pacientes. En el 14,8% restante se realizaron en los tres días posteriores a la intervención. Los 4 pacientes a los que se les tuvo que hacer la traqueostomía de urgencia recibieron como tratamiento inicial vaciamientos bilaterales con mandibulectomías.



El tiempo medio que transcurrió desde la realización de la traqueostomía hasta el cierre efectivo de la misma fue de 22,88 días (+/- 17,86) y una mediana de 18 días.

#### IV.1.4.i. Tiempo medio de estancia hospitalaria.

Los pacientes tuvieron una estancia media de 18,86 días, con una mediana de 14,5 días. El rango fue de 102 días (Figura 54).

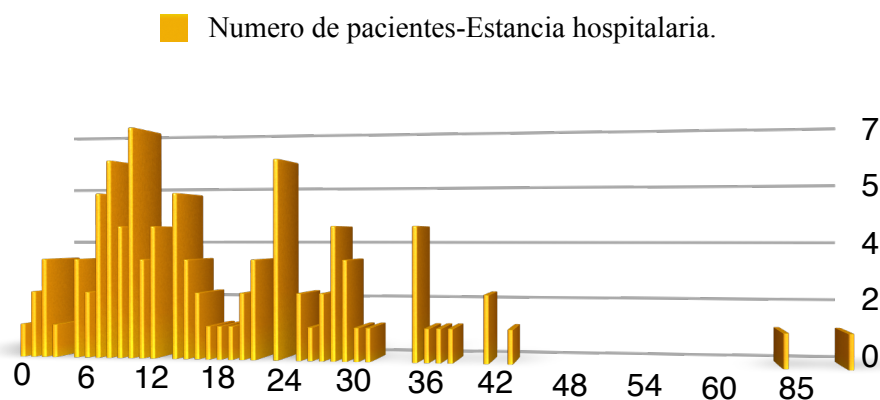


Figura 54. Estancia hospitalaria en días.

#### IV.1.5. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

De los 90 pacientes, 22 sufrieron algún tipo de complicación (24,4%) y los 68 pacientes restantes (75,6%) no tuvieron ninguna complicación. Un 5,56% (5 pacientes) tuvieron dos tipos de complicaciones. En total 8 pacientes sufrieron una hemorragia postquirúrgica, 5 pacientes sufrieron infecciones de la herida quirúrgica, 5 pacientes dehiscencia de la herida, 1 hematoma cervical, 1 seroma, 1 comunicación orocervical y 4 fallecidos durante la estancia hospitalaria de 15 días

(1 por hemorragia gástrica y otras 3 sin tipificar). La mortalidad postoperatoria fue de un 4,4%.

## **IV.1.6. HISTOPATOLOGÍA DEFINITIVA.**

### **IV.1.6.a. Tipo histológico.**

No se observó malignidad en el 2,2 % de los pacientes. En el estudio histopatológico definitivo, el 34,4 % fueron tipificados como carcinomas epidermoides bien diferenciados y en el 46,7 % como moderadamente diferenciados (Tabla 26).

*Tabla 26. Histopatología definitiva.*

|                                    | <b>Histopatología definitiva</b> |            |                   |                      |
|------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------------|----------------------|
|                                    | Frecuencia                       | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| No Malignidad.                     | 2                                | 2,2        | 2,2               | 2,2                  |
| Displasia leve.                    | 2                                | 2,2        | 2,2               | 4,4                  |
| Displasia severa-<br>Ca. in situ.  | 3                                | 3,3        | 3,3               | 7,8                  |
| C.Epidermoide.                     | 6                                | 6,7        | 6,7               | 14,4                 |
| C.E.Bien<br>diferenciado.          | 31                               | 34,4       | 34,4              | 48,9                 |
| C.E.Moderadamente<br>diferenciado. | 42                               | 46,7       | 46,7              | 95,6                 |
| C.E.Pobremente<br>diferenciado.    | 3                                | 3,3        | 3,3               | 98,9                 |
| C.E.Fusocelular.                   | 1                                | 1,1        | 1,1               | 100,0                |
| Total.                             | 90                               | 100,0      | 100,0             |                      |

De los 2 pacientes que no presentaron malignidad en el estudio histopatológico definitivo, uno tenía un diagnóstico inicial de carcinoma

epidermoide y el otro de carcinoma epidermoide bien diferenciado, al igual que los que fueron diagnosticados de displasia leve (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico inicial y el definitivo.

| AP de la biopsia inicial. | Histopatología definitiva |      |           |      |         |         |         |       | Total  |
|---------------------------|---------------------------|------|-----------|------|---------|---------|---------|-------|--------|
|                           | N.M                       | D.L  | D.S-C.I.S | C.E. | C.E.B.D | C.E.M.D | C.E.P.D | C.E.F |        |
| D.S-C.I.S                 |                           |      | 1         |      | 1       |         |         |       | 2      |
|                           |                           |      | 1,1%      |      | 1,1%    |         |         |       | 2,2%   |
| C.E.                      | 1                         | 1    | 1         | 4    | 14      | 20      | 1       |       | 42     |
|                           | 1,1%                      | 1,1% | 1,1%      | 4,4% | 15,6%   | 22,2%   | 1,1%    |       | 46,7%  |
| C.E.B.D                   | 1                         | 1    | 1         | 1    | 13      | 3       | 1       |       | 21     |
|                           | 1,1%                      | 1,1% | 1,1%      | 1,1% | 14,4%   | 3,3%    | 1,1%    |       | 23,3%  |
| C.E.M.D                   |                           |      |           | 1    | 3       | 17      |         |       | 21     |
|                           |                           |      |           | 1,1% | 3,3%    | 18,9%   |         |       | 23,3%  |
| C.E.F                     |                           |      |           |      |         | 2       | 1       |       | 3      |
|                           |                           |      |           |      |         | 2,2%    | 1,1%    |       | 3,3%   |
| C.E.F                     |                           |      |           |      |         |         |         | 1     | 1      |
|                           |                           |      |           |      |         |         |         | 1,1%  | 1,1%   |
| Total                     | 2                         | 2    | 3         | 6    | 31      | 42      | 3       | 1     | 90     |
|                           | 2,2%                      | 2,2% | 3,3%      | 6,7% | 34,4%   | 46,7%   | 3,3%    | 1,1%  | 100,0% |

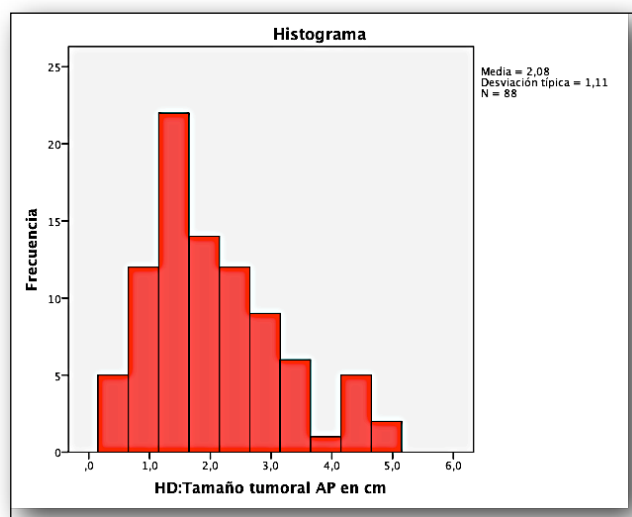
N.M: No malignidad. D.L: Displasia leve. D.S-C.I.S: Displasia severa-Carcinoma in situ. C.E: Carcinoma epidermoide. C.E.B.D: Carcinoma epidermoide bien diferenciado. C.E.M.D: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. C.E.P.D: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. C.E.F: Carcinoma epidermoide de tipo fusocelular.

#### IV.1.6.b. Tamaño tumoral.

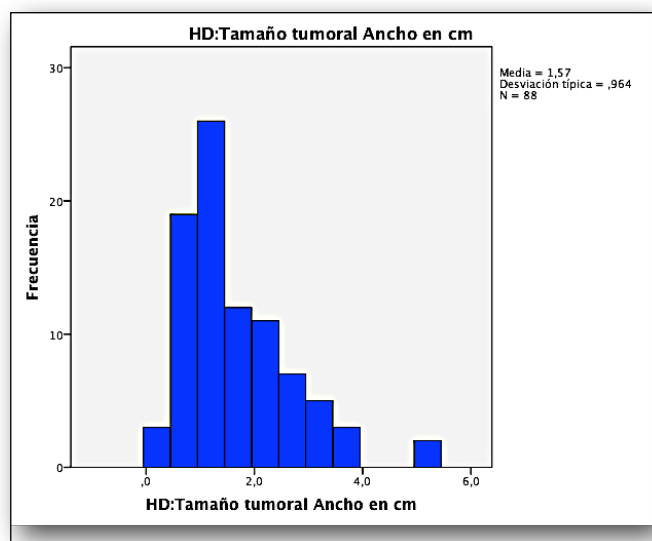
En el estudio histopatológico definitivo se describe el tamaño de la lesión. El tamaño anteroposterior de la lesión tuvo de media 2,08 cm (+/- 1,11 cm). El tamaño muestral fue de 88 pacientes ya que en dos, la anatomía fue negativa para malignidad (Figura 55).

La media del ancho tumoral fue de 1,57 (+/- 0,964) cm (Figura 56).

La profundidad tumoral sólo estuvo descrita en las anatomías patológicas de 32 pacientes, siendo la media de 0,92 (+/- 0,698) cm (Figura 57).



*Figura 55. Histograma del tamaño tumoral: anteroposterior.*



*Figura 56. Histograma del tamaño tumoral: ancho.*

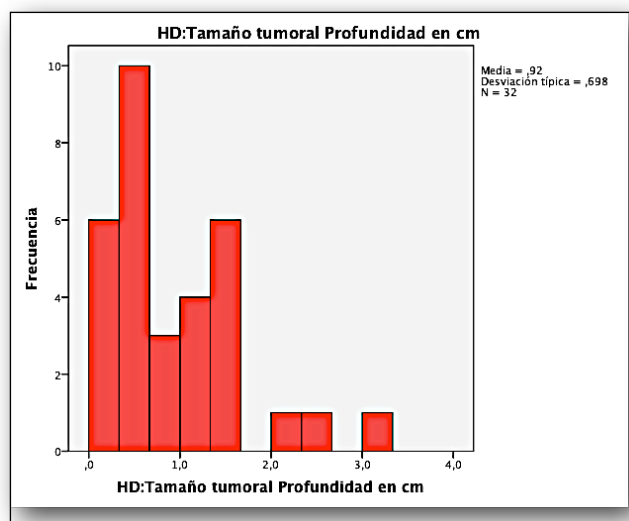


Figura 57. Histograma del tamaño tumoral: profundidad.

#### IV.1.6.c. Tipo macroscópico.

El tipo macroscópico más frecuente fue el ulcerado con un 69,9%, después el ulcero-excrecente con el 15,7% (Figura 58).

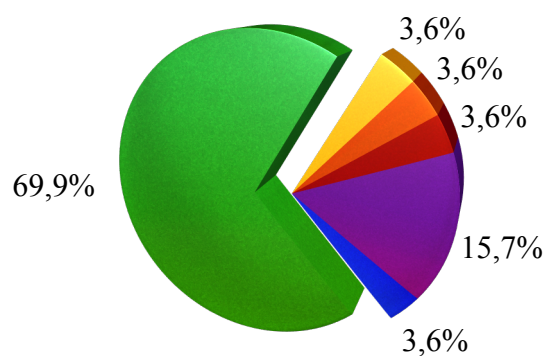
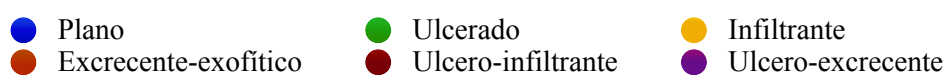
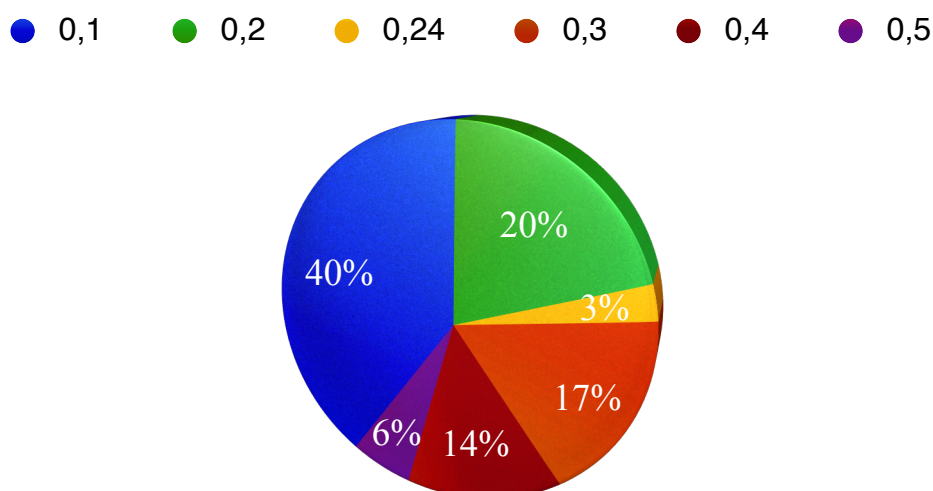


Figura 58. Tipo macroscópico tumoral.

#### **IV.1.6.d. Márgenes quirúrgicos.**

Los márgenes quirúrgicos de la lesión se informaron como libres en 47 pacientes (52,2 %), próximos en 35 pacientes (38,9 %) y afectados en 8 pacientes (8,9%).

Al valorar los márgenes quirúrgicos próximos se vio que la media fue de 0,22 (+/- 0,129) cm, con una mediana de 0,2. El mayor porcentaje de pacientes tuvieron los márgenes quirúrgicos próximos a 0,1 cm de la lesión, siendo 14 pacientes (40%) (Figura 59).



*Figura 59. Márgenes quirúrgicos próximos.*

#### **IV.1.6.e. Focal o multifocal.**

Un 73,5 % (61 pacientes) presentaban una lesión focal y un 26,5 % (22 pacientes) multifocal. No se consideran 7 pacientes que presentaron displasias o que no tenían malignidad.

#### IV.1.6.f. Límite tumoral.

El límite tumoral fue descrito como nítido en un 41 % (34) de los pacientes e irregular en un 59 % (49) de los pacientes.

#### IV.1.6.g. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario peritumoral.

El infiltrado inflamatorio peritumoral fue leve en 54 pacientes (65,1 %), moderado en 20 pacientes (24,1 %) e intenso en 9 pacientes (10,8%).

#### IV.1.6.h. Invasión perivascular o perilinfática.

De los 83 pacientes que presentaban una tumoración infiltrante, sólo en 6 pacientes se describió la invasión perivascular o perilinfática (Tabla 28).

*Tabla 28. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la invasión perivascular o perilinfática.*

|          |         | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | No      | 77         | 85,6       | 92,8              | 92,8                 |
|          | Si      | 6          | 6,7        | 7,2               | 100,0                |
|          | Total   | 83         | 92,2       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema | 7          | 7,8        |                   |                      |
| Total    |         | 90         | 100,0      |                   |                      |

#### VI.1.6.i. Invasión perineural.

En un 10,8 % de los pacientes (9 pacientes) se encontró infiltración perineural.

#### **IV.1.6.j. Necrosis.**

La necrosis tumoral fue descrita en 13 pacientes (Tabla 29).

*Tabla 29. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la necrosis tumoral.*

|          |         | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|----------|---------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Válidos  | No      | 74                | 77,8              | 84,3                         | 84,3                            |
|          | Si      | 13                | 14,4              | 15,7                         | 100,0                           |
|          | Total   | 83                | 92,2              | 100,0                        |                                 |
| Perdidos | Sistema | 7                 | 7,8               |                              |                                 |
|          | Total   | 90                | 100,0             |                              |                                 |

#### **IV.1.6.k. Infiltración de la musculatura estriada.**

En 40 pacientes estaba afectada la musculatura estriada (Tabla 30).

*Tabla 30. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la afectación de la musculatura estriada.*

|          |         | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|----------|---------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Válidos  | No      | 43                | 47,8              | 51,8                         | 51,8                            |
|          | Si      | 40                | 44,4              | 48,2                         | 100,0                           |
|          | Total   | 83                | 92,2              | 100,0                        |                                 |
| Perdidos | Sistema | 7                 | 7,8               |                              |                                 |
|          | Total   | 90                | 100,0             |                              |                                 |

#### **IV.1.6.l. Infiltración de las glándulas salivales.**



Un 27,7 % de los pacientes tenían afectadas las glándulas salivales menores y en un 3,6% las mayores (Tabla 31).

*Tabla 31. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la infiltración de las glándulas salivales.*

|          |              | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|--------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | No           | 57         | 63,3       | 68,7              | 68,7                 |
|          | Si (Menores) | 23         | 25,6       | 27,7              | 96,4                 |
|          | Si (Mayores) | 3          | 3,3        | 3,6               | 100,0                |
|          | Total        | 83         | 92,2       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema      | 7          | 7,8        |                   |                      |
|          | Total        | 90         | 100,0      |                   |                      |

#### IV.1.6.m. Afectación ósea.

De los 63 pacientes a los que se le realizó una mandibulectomía, en 16 pacientes la tumoración infiltró el hueso. De estos 16 pacientes a 10 se les realizó una mandibulectomía marginal y a 6 una mandibulectomía segmentaria. Los 47 pacientes restantes no tuvieron afectación ósea (Tabla 32).

*Tabla 32. Tabla relacionando tipo de mandibulectomía con afectación ósea.*

| Tipo de Mandibulectomía |             | Afectación ósea    |       |        |
|-------------------------|-------------|--------------------|-------|--------|
|                         |             | No afectación ósea | Si    | Total  |
| Marginal                | Recuento    | 39                 | 10    | 49     |
|                         | % del total | 61,9%              | 15,9% | 77,8%  |
| Segmentaria             | Recuento    | 8                  | 6     | 14     |
|                         | % del total | 12,7%              | 9,5%  | 22,2%  |
| Total                   | Recuento    | 47                 | 16    | 63     |
|                         | % del total | 74,6%              | 25,4% | 100,0% |

#### **IV.1.6.n. Números de ganglios linfáticos disecados.**

La media de ganglios disecados fue de 23,56 ganglios, con una mediana de 23 y una desviación típica de 16,47 (Tabla 33).

*Tabla 33. Análisis estadístico descriptivo de la afectación de los ganglios linfáticos cervicales.*

|            |          | <b>Ganglios linfáticos cervicales</b> |         |           |
|------------|----------|---------------------------------------|---------|-----------|
|            |          | Total Pacientes                       | Derecho | Izquierdo |
| N          | Válidos  | 86                                    | 77      | 73        |
|            | Perdidos | 4                                     | 13      | 17        |
| Media      |          | 23,56                                 | 14,09   | 12,89     |
| Mediana    |          | 23,00                                 | 12,00   | 11,00     |
| Desv. típ. |          | 16,476                                | 9,502   | 8,324     |

#### **IV.1.6.ñ. Metástasis ganglionares. Tipo: homolaterales, bilaterales o contralaterales. Tamaño mayor de ganglios linfáticos.**

De los 86 pacientes a los cuales se les realizaron vaciamentos cervicales, 53 pacientes (61,6 %) no presentaron metástasis cervicales, 13 pacientes (15,1 %) tuvieron una metástasis cervical y los 20 restantes (23,3 %) tuvieron más de una adenopatía positiva (Tabla 34). En total presentaron metástasis cervicales un 38,4 % de los pacientes.

*Tabla 34. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de las adenopatías positivas en los vaciamientos cervicales.*

| Adenopatías positivas |         | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------------------|---------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos               | 0       | 53         | 58,9       | 61,6              | 61,6                 |
|                       | 1       | 13         | 14,4       | 15,1              | 76,7                 |
|                       | 2       | 6          | 6,7        | 7,0               | 83,7                 |
|                       | 3       | 7          | 7,8        | 8,1               | 91,9                 |
|                       | 4       | 1          | 1,1        | 1,2               | 93,0                 |
|                       | 5       | 3          | 3,3        | 3,5               | 96,5                 |
|                       | 6       | 2          | 2,2        | 2,3               | 98,8                 |
|                       | 7       | 1          | 1,1        | 1,2               | 100,0                |
|                       | Total   | 86         | 95,6       | 100,0             |                      |
| Perdidos              | Sistema | 4          | 4,4        |                   |                      |
|                       | Total   | 90         | 100,0      |                   |                      |

Afectaban al mismo lado de la lesión (homolaterales) a 21 pacientes, a los dos lados (bilaterales) en 10 pacientes y al otro lado de la lesión (contralaterales) en 2 pacientes (Tabla 35).

*Tabla 35. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la afectación cervical (homolateral, bilateral o contralateral).*

|          |               | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|---------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | Homolateral   | 21         | 23,3       | 63,6              | 63,6                 |
|          | Bilateral     | 10         | 11,1       | 30,3              | 93,9                 |
|          | Contralateral | 2          | 2,2        | 6,1               | 100,0                |
|          | Total         | 33         | 36,7       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema       | 57         | 63,3       |                   |                      |
|          | Total         | 90         | 100,0      |                   |                      |

El tamaño de la adenopatía mayor encontrada en los vaciamientos sólo estaba descrita en 81 pacientes. En el 95,1 % eran menores de 3 cm, el 37% tenían adenopatías menores de 1 cm y el 40,7% entre 1-2 cm (Tabla 36).

*Tabla 36. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del tamaño de la adenopatía mayor encontrada en los vaciamientos.*

|          |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | <= 1,0    | 30         | 33,3       | 37,0              | 37,0                 |
|          | 1,1 - 2,0 | 33         | 36,7       | 40,7              | 77,8                 |
|          | 2,1 - 3,0 | 14         | 15,6       | 17,3              | 95,1                 |
|          | 3,1 - 4,0 | 1          | 1,1        | 1,2               | 96,3                 |
|          | 4,1 - 5,0 | 2          | 2,2        | 2,5               | 98,8                 |
|          | 5,1 - 6,0 | 1          | 1,1        | 1,2               | 100,0                |
|          | Total     | 81         | 90,0       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema   | 9          | 10,0       |                   |                      |
|          | Total     | 90         | 100,0      |                   |                      |

Al seleccionar las adenopatías infiltradas y valorar el tamaño, observamos que el mayor porcentaje de pacientes tenían adenopatías entre 1,1-2 cm de diámetro (Tabla 37).

*Tabla 37. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del tamaño de la adenopatía mayor infiltrada por carcinoma epidermoide.*

|          |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | <= 1,0    | 5          | 5,6        | 15,2              | 15,2                 |
|          | 1,1 - 2,0 | 16         | 17,8       | 48,5              | 63,6                 |
|          | 2,1 - 3,0 | 8          | 8,9        | 24,2              | 87,9                 |
|          | 3,1 - 4,0 | 1          | 1,1        | 3,0               | 90,9                 |
|          | 4,1 - 5,0 | 2          | 2,2        | 6,1               | 97,0                 |
|          | 5,1 - 6,0 | 1          | 1,1        | 3,0               | 100,0                |
|          | Total     | 33         | 36,7       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema   | 57         | 63,3       |                   |                      |
|          | Total     | 90         | 100,0      |                   |                      |

#### **IV.1.6.o. Rotura capsular.**

Se produjo la rotura capsular solo en un 27,3 % (9 pacientes) de todos los que presentaron adenopatías positivas. En el 9,1 % (3 pacientes) median entre 1,1-2 cm, en el 15,2 % (5 pacientes) median entre 2,1-3 cm, y en el 3 % (1 paciente) entre 4,1-5 cm.

#### **IV.1.6.p. TNM postquirúrgico.**

El mayor porcentaje de pacientes presentaba tumores pequeños menores de 4 cm. Se clasificaron como pT1 el 43,3 % y como pT2 el 32,2 % (Tabla 38).

*Tabla 38. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del TNM: pT.*

|              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|--------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| <b>Tis</b>   | 1                 | 1,1               | 1,1                          | 1,1                             |
| <b>T1</b>    | 39                | 43,3              | 43,3                         | 44,4                            |
| <b>T2</b>    | 29                | 32,2              | 32,2                         | 76,7                            |
| <b>T3</b>    | 6                 | 6,7               | 6,7                          | 83,3                            |
| <b>T4a</b>   | 15                | 16,7              | 16,7                         | 100,0                           |
| <b>Total</b> | 90                | 100,0             | 100,0                        |                                 |

Al observar el cuello, el 63,3 % de los pacientes no tenían metástasis cervicales (Tabla 39). No había ningún paciente que presentara una metástasis mayor de 6 cm.

*Tabla 39. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del TNM: pN.*

|              | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|--------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| <b>Nx</b>    | 4                 | 4,4               | 4,4                          | 4,4                             |
| <b>N0</b>    | 53                | 58,9              | 58,9                         | 63,3                            |
| <b>N1</b>    | 12                | 13,3              | 13,3                         | 76,7                            |
| <b>N2b</b>   | 10                | 11,1              | 11,1                         | 87,8                            |
| <b>N2c</b>   | 11                | 12,2              | 12,2                         | 100,0                           |
| <b>Total</b> | 90                | 100,0             | 100,0                        |                                 |

#### **IV.1.6.q. Grado Histológico.**

En la tabla 40 observamos la distribución del grado histológico.

Tabla 40. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del grado histológico.

|              | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>Gx</b>    | 9          | 10,0       | 10,0              | 10,0                 |
| <b>G1</b>    | 35         | 38,9       | 38,9              | 48,9                 |
| <b>G2</b>    | 43         | 47,8       | 47,8              | 96,7                 |
| <b>G3</b>    | 3          | 3,3        | 3,3               | 100,0                |
| <b>Total</b> | 90         | 100,0      | 100,0             |                      |

### IV.1.7. ESTADIAJE TUMORAL POSTQUIRÚRGICO.

Al observar el estadiaje tumoral, menos de la mitad de los pacientes se encontraban en estadios precoces (Tabla 41).

Tabla 41. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del estadiaje postquirúrgico.

|              | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>0</b>     | 1          | 1,1        | 1,1               | 1,1                  |
| <b>I</b>     | 28         | 31,1       | 31,1              | 32,2                 |
| <b>II</b>    | 15         | 16,7       | 16,7              | 48,9                 |
| <b>III</b>   | 11         | 12,2       | 12,2              | 61,1                 |
| <b>IVA</b>   | 35         | 38,9       | 38,9              | 100,0                |
| <b>Total</b> | 90         | 100,0      | 100,0             |                      |

### IV.1.8. TRATAMIENTO COADYUVANTE.

#### IV.1.8.a. Radioterapia.

De los 90 pacientes del estudio, 41 pacientes (45,6%) recibieron radioterapia postoperatoria.

El tiempo medio que se tardó en tratar a los pacientes desde el alta hospitalaria fue de 62,41 (+/- 36,4) días, con una mediana de 52. El rango fue de 161 días, con un mínimo de 16 y un máximo de 177 días. Más del 50 % de los pacientes recibieron dosis entre 61-70 Gy (Tabla 42).

*Tabla 42. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la dosis radioterápica.*

|          |          | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos  | <40 Gy   | 1          | 1,1        | 2,4               | 2,4                  |
|          | 40-50 Gy | 3          | 3,3        | 7,3               | 9,8                  |
|          | 51-60 Gy | 12         | 13,3       | 29,3              | 39,0                 |
|          | 61-70 Gy | 22         | 24,4       | 53,7              | 92,7                 |
|          | >70 Gy   | 3          | 3,3        | 7,3               | 100,0                |
|          | Total    | 41         | 45,6       | 100,0             |                      |
| Perdidos | Sistema  | 49         | 54,4       |                   |                      |
|          | Total    | 90         | 100,0      |                   |                      |

El tiempo medio que transcurrió desde el inicio hasta la finalización de la radioterapia fue de 56,05 (+/- 15,24) días, con una mediana de 60 días y un rango de 0 a 77. Un paciente no llegó a recibir el tratamiento planificado de 61-70 Gy porque falleció y otro de los pacientes no terminó el tratamiento.

El fraccionamiento fue estándar en todos los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria.

La respuesta local al tratamiento fue completa en 36 pacientes (40%), dos pacientes (2,2%) sufrieron progresión de la enfermedad, y en los tres restantes no hay información.



La respuesta a nivel regional fue completa en 20 pacientes (22,2 %). Un paciente sufrió progresión a nivel cervical (1,1 %).

Con respecto a las complicaciones, 11 pacientes (12,2 %) se quejaban de mucositis, 6 de xerostomía (6,7%) y 1 de dermatitis junto con mucositis.

#### **IV.1.8.b. Quimioterapia.**

La quimioterapia postoperatoria fue un tratamiento complementario solo en 6 pacientes (6,7%) de los 90 de nuestro estudio.

En 5 pacientes el tipo de quimioterapia fue concomitante con la radioterapia y se trató con cisplatino y en 1 paciente fue de tipo adyuvante, utilizando el 5-fluorouracilo, la ciclofosfamida y el metotrexate.

En 3 pacientes hubo respuesta completa, en 1 una respuesta parcial y en otro hubo progresión de la enfermedad.

Las complicaciones se dieron en 4 pacientes, y principalmente fueron anemia y vómitos.

### **IV.1.9. EVOLUCIÓN.**

#### **IV.1.9.a. Progresión de la enfermedad.**

Solo 2 pacientes (2,2 %) de los 90 sufrieron progresión de la enfermedad, ambos se encontraban en un estadio IVA postquirúrgico. El primer paciente era un hombre de 66 años que tuvo una supervivencia de 15 meses desde el diagnóstico.

El segundo paciente era una mujer de 68 años que tuvo una supervivencia de 26 meses.

#### **IV.1.9.b. Otros problemas que requieren cirugía o tratamiento.**

De los 88 pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad, 4 (4,4%) sufrieron algún tipo de complicación. De estos 4 pacientes, 3 tuvieron una osteorradionecrosis mandibular y 1 tuvo un rechazo del material de osteosíntesis. Uno de los que presentaron la ORN mandibular tuvo una fractura patológica.

Los pacientes con ORN mandibular fueron tratados inicialmente con enjuagues de Clorhexidina al 0,2% cada 12 horas durante 15 días, Augmentine plus y posteriormente se les envió a la cámara hiperbárica. El paciente que sufrió la fractura patológica fue intervenido realizando un legrado del tejido óseo necrótico y colocación de una placa de reconstrucción.

El tiempo medio que transcurrió desde la intervención hasta la complicación fue de 2,37 años. El tiempo que tardó en aparecer la complicación en el paciente que rechazó el material de osteosíntesis fue de 48 días. El tiempo que tardó en aparecer la complicación en los otros 3 pacientes que presentaron la ORN mandibular fue de 1,63, 2,85 y 4,88 años respectivamente.

#### **IV.1.9.c. Recidiva local.**

De la muestra de pacientes a estudio, 12 de los 88 (13,6%) presentaron una recidiva local. El mayor porcentaje se produjo en suelo de boca, seguido de lengua móvil (Tabla 43). Todos fueron diagnosticados con una biopsia incisional.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía primaria hasta la recidiva local fue de 18,86 (+/- 14,14) meses, con una mediana de 14,10. El rango fue de 49 meses, siendo el mínimo de 6 meses y el máximo de 54 meses. Durante el primer año sufrieron recidivas 5 pacientes que corresponden a un 41,67%, en el segundo año 4 pacientes (33,33%). Entonces podemos apreciar que el 75% de las recidivas se produjeron durante los dos primeros años. Con respecto al total de pacientes, el porcentaje de recidiva durante los dos primeros años fue de un 10,22%.

*Tabla 43. Tabla de frecuencias absolutas y relativas del lugar de la recidiva local.*

|          |                       | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|----------|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Válidos  | Suelo de boca         | 7                 | 7,8               | 58,3                         | 58,3                            |
|          | Lengua móvil          | 2                 | 2,2               | 16,7                         | 75,0                            |
|          | Base de Lengua        | 1                 | 1,1               | 8,3                          | 83,3                            |
|          | Amígdala<br>palatina  | 1                 | 1,1               | 8,3                          | 91,7                            |
|          | Trígono<br>retromolar | 1                 | 1,1               | 8,3                          | 100,0                           |
|          | Total                 | 12                | 13,3              | 100,0                        |                                 |
| Perdidos | Sistema               | 78                | 86,7              |                              |                                 |
| Total    |                       | 90                | 100,0             |                              |                                 |

Al observar el tiempo transcurrido desde la aparición de la recidiva local hasta el último día de revisión y/o muerte del paciente vemos que la media es de 27,63 (+/- 19,65) meses, con una mediana de 22,93. El rango fue de 55,27 meses, siendo el mínimo de 6,83 y el máximo de 62,10 meses.

#### **IV.1.9.d. Recidiva regional.**

Los pacientes que sufrieron una recidiva regional fueron 7 de 88 (8 %). Cuatro pacientes tuvieron la recidiva en el lado derecho y 3 en el izquierdo. El área afectada fue en 2 pacientes el área I, en otros 2 en el área IV y en los otros 3 en el área II, III y V respectivamente.

El diagnóstico se realizó mediante citología (PAAF) en 6 pacientes y en 1 mediante biopsia.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía primaria hasta la recidiva regional fue de 21,21 (+/- 26,39) meses, con una mediana de 9,40 meses y un rango de 74 meses.

Las recidivas regionales se produjeron durante el primer año en el 71,4% de los pacientes, los otros dos las sufrieron en el tercer y el séptimo año respectivamente.

Al observar el tiempo transcurrido desde la aparición de la recidiva regional hasta el último día de revisión y/o muerte del paciente vemos que la media es de 27,15 meses, con una mediana de 27 y una desviación típica de 17,26 meses. El rango fue de 49,20 meses, siendo el mínimo de 8,60 y el máximo de 57,80.

#### **IV.1.9.f. Metástasis a distancia.**

Sufrieron metástasis a distancia 9 pacientes, que corresponden al 10,2 %, localizándose en pulmón en 8 pacientes y en 1 a nivel óseo.

El método diagnóstico utilizado fue la PAAF en 2 ocasiones, en 1 paciente la RMN junto con la gammagrafía, en 3 pacientes mediante un PET-TAC, en 2 por sospecha clínica y en 1 por una biopsia.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía primaria hasta la aparición de metástasis fue de 32,49 meses, con una mediana de 34,67, una desviación típica de 22,23. El rango fue de 70 meses, siendo el mínimo de 8 y el máximo de 78.

El 44,94 % (4 pacientes) de los pacientes que sufrieron una metástasis a distancia la presentaron durante los dos primeros años de seguimiento, otro paciente la sufrió en el tercer año, 3 en el cuarto y 1 en el séptimo.

Al observar el tiempo transcurrido desde la aparición de la metástasis a distancia hasta el último día de revisión y/o muerte del paciente vemos que la media es de 10,28 meses, con una mediana de 8,97 y una desviación típica de 5,87. El rango fue de 19,03 meses, siendo el mínimo de 0,07 y el máximo de 19,10.

#### **IV.1.9.g. Otra neoplasia de cabeza y cuello, pulmón, esófago, vejiga, etc.**

Doce (13,6 %) de los 88 pacientes sufrieron una segunda neoplasia. En 4 pacientes la localización fue en laringe, 1 paciente tenía afectada la laringe y la faringe, 2 el esófago, otros 2 el pulmón, 1 paciente la mama y en otros 2 no había datos de la localización exacta.

El tiempo medio desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición del segundo tumor primario fue de 39,95 meses, con una mediana de 25,83 meses,

una desviación típica de 33,90, el rango fue de 104 meses, siendo el mínimo de 7 y el máximo de 111 meses.

El 44,67% de los pacientes que presentaron otra neoplasia fue durante los primeros dos años y el 66,67% durante los primeros cinco años.

Al observar el tiempo transcurrido desde la aparición de la segunda neoplasia hasta el último día de revisión y/o muerte del paciente vemos que la media es de 28,61 meses, con una mediana de 17 y una desviación típica de 42,81. El rango fue de 154,73 meses, siendo el mínimo de 2 y el máximo de 154,73.

#### **IV.1.9.h. Tiempo medio de seguimiento global.**

El tiempo medio de seguimiento desde la recidiva locorregional, metástasis a distancia o segunda neoplasia fue de 23,27 meses, con una mediana de 13,70, una desviación típica de 28,80 y un rango de 154,73.

#### **IV.1.9.i. Tratamiento secundario.**

Si observamos los pacientes en su conjunto, vemos que un 36,67% (33 de 90 pacientes) sufrieron algún evento tanto progresión como recidivas locorregionales, metástasis a distancia u otras neoplasias. El 25,56 % de los pacientes sufrieron recidivas locorregionales o metástasis a distancia, 11 (12,2%) pacientes presentaron sólo recidivas locales, 1 (1,13 %) presentó una recidiva locorregional, 6 (6,8 %) tuvieron recidivas regionales y 9 (10,2 %) metástasis a distancia, de los cuales 2 pacientes habían tenido recidivas locales uno y dos años antes, y otros 2 recidivas regionales, uno de ellos coincidiendo con la recidiva regional y el otro al año de la misma. En total un 20,0 % (18 pacientes) presentaron recidivas locorregionales (incluidas o no las otras dos circunstancias).

Los 2 pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad fueron tratados con quimioterapia paliativa usando el cisplatino y el 5-fluorouracilo.

Doce pacientes presentaron una recidiva local. El 75 % (nueve pacientes) fueron tratados con cirugía. A 7 pacientes se le realizaron exéresis de la lesión, y a los otros 2 exéresis de la lesión más mandibulectomía segmentaria e injerto microvascularizado de peroné. Otros 2 fueron tratados con quimioterapia, uno de forma paliativa (cisplatino y 5-fluorouracilo) y otro con quimioterapia adyuvante (cisplatino y utefos).

Sólo 1 paciente de los doce tuvo una recidiva locorregional siendo tratado con quimioterapia paliativa con cisplatino y 5-fluorouracilo.

De los 11 pacientes que sufrieron sólo recidivas locales, uno de ellos sufrió un segundo primario de laringe al año de la intervención y a los dos años metástasis pulmonares, tratados con quimioterapia y radioterapia paliativa, el otro sufrió al año de la segunda intervención metástasis pulmonares, tratadas con quimioterapia paliativa.

De los pacientes que presentaron recidivas regionales, 5 fueron tratados quirúrgicamente, 1 de ellos presentó una segunda neoplasia en laringe a los seis meses que también fue tratada quirúrgicamente, otro fue diagnosticado a los cuatro meses de metástasis a distancia y un segundo primario que fue tratado con quimioterapia paliativa. Un paciente presentó una recidiva regional junto con metástasis a distancia siendo tratado con quimio-radioterapia paliativa.

Cuatro pacientes presentaron metástasis a distancia siendo tratados con quimioterapia paliativa. Uno de ellos presentó una segunda neoplasia junto con la metástasis a distancia siendo tratado con quimioterapia y radioterapia. Por último

los otros 8 pacientes fueron tratados de sus respectivos segundos primarios, 3 de ellos con quimioterapia y radioterapia.

#### **IV.1.10. ESTATUS.**

En las revisiones periódicas 7 de los 90 pacientes (7,8%) indicaron que mantenían el consumo de tabaco.

Al analizar el estatus de los pacientes en la última revisión, observamos que a nivel global el 38,9% estaban vivos sin enfermedad neoplásica, el 4,4% estaban vivos con enfermedad neoplásica, el 4,4% habían sido perdidos de vista y no acudieron más a las consultas y el 52,2% habían fallecido por alguna causa (Tabla 44).

*Tabla 44. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la causa de la muerte.*

|                                           | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje<br/>válido</b> | <b>Porcentaje<br/>acumulado</b> |
|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|
| <b>Neoplásica</b>                         | 18                | 20,0              | 38,3                         | 38,3                            |
| <b>Complicaciones<br/>del tratamiento</b> | 5                 | 5,6               | 10,6                         | 48,9                            |
| <b>No neoplásica</b>                      | 16                | 17,8              | 34,0                         | 83,0                            |
| <b>Neo Otro<br/>Tumor distinto</b>        | 8                 | 8,9               | 17,0                         | 100,0                           |
| <b>Total</b>                              | 47                | 52,2              | 100,0                        |                                 |

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el último día de revisión y/o muerte fue de 59,04 (+/- 43,97) meses, con una mediana de 51,86 meses, un rango de 182,24, un mínimo de 0,33 y un máximo de 181,57 meses.



## IV.2. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ANALÍTICO BÁSICO.

### IV.2.1. EDAD Y ANTECEDENTES PERSONALES.

#### • Edad.

Se realizó una agrupación de los pacientes conforme a la edad y se comparó mediante tablas de contingencia con distintas variables que podían estar relacionadas con la edad.

Como datos característicos se observaron un mayor porcentaje de fumadores en los tres grupos de edad y de consumo de alcohol en los grupos menores de 65 años (Tabla 45).

*Tabla 45. Tablas de contingencia relacionando antecedentes personales según el grupo de edad.*

|                              |    | Edad en años (agrupado) n: 90 pacientes =100%. |                            |                    |             |                |      |
|------------------------------|----|------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------|----------------|------|
|                              |    | <= 50<br>(20%:18)                              | 51 - 65<br>(52,22%:<br>47) | >66<br>(27,78%:25) | Total.      | X <sup>2</sup> | p    |
| <b>Antec.<br/>clínicos.</b>  | No | 12,2 % (11)                                    | 31,1 % (28)                | 13,3 % (12)        | 56,7 % (51) | 1,071          | 0,59 |
|                              | Si | 7,8 % (7)                                      | 21,1 % (19)                | 14,4 % (13)        | 43,3 % (39) |                |      |
| <b>Tabaco.</b>               | No | 2,2 % (2)                                      | 11,1 % (10)                | 8,9 % (8)          | 22,2 % (20) | 2,693          | 0,26 |
|                              | Si | 17,8 % (16)                                    | 41,1 % (37)                | 18,9 % (17)        | 77,8 % (70) |                |      |
| <b>Alcohol.</b>              | No | 5,6 % (5)                                      | 23,3 % (21)                | 15,6 % (14)        | 44,4 % (40) | 3,378          | 0,19 |
|                              | Si | 14,4 % (13)                                    | 28,9 % (26)                | 12,2 % (11)        | 55,6 % (50) |                |      |
| <b>Neoplasia<br/>Prevía.</b> | No | 20 % (18)                                      | 47,8 % (43)                | 25,6 % (23)        | 93,3 % (84) | 1,614          | 0,45 |
|                              | Si | 0 % (0)                                        | 4,4 % (4)                  | 2,2 % (2)          | 6,7 % (6)   |                |      |

La edad media de las mujeres fue de 55,1 años (DT: 10,514, ET: 3,325), mientras que la de los hombres fue de 59,35 años (DT: 9,487, ET: 1,061), sin ser significativa la diferencia (p: 0,19).

Al analizar los datos mediante la comparación de medias con la prueba T para muestras independientes, después de comprobar la normalidad de las mismas mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se observó que la relación entre los antecedentes clínicos y la edad no era significativa. La media para el grupo que no presentaba antecedentes clínicos era de 57,78 años y de 60,31 años para el grupo que si presentaba antecedentes, la t de student fue de -1,235, sin que fuera estadísticamente significativa (p: 0,220).

Al realizar la misma prueba estadística se observó que la media de edad para los pacientes que no presentaron una neoplasia previa fue de 58,54 años y para los pacientes que si la presentaron fue de 63,67 años, obteniendo una t de student de 1,264, no siendo estadísticamente significativo (p: 0,21).

La media de edad para los pacientes no fumadores fue de 63,40 años y para los fumadores de 57,59 años, con una t de student de 2,445, siendo estadísticamente significativo (p: 0,016).

En los pacientes consumidores de alcohol observamos que la media de edad para los no bebedores fue de 61,28 años y para los bebedores de 56,96 años, obteniendo una t de student de 2,153, siendo estadísticamente significativa (p: 0,034).

La cirugía reconstructiva fue la opción terapéutica menos seleccionada en el grupo de pacientes entre 51-65 años (Tabla 46). Realizando la comparación de medias observamos que la media de edad para los pacientes no reconstruidos fue

de 58,64 años y para los que si recibieron reconstrucción fue de 59,22 años con una t de student de -0,277, no siendo significativa (p: 0,782).

*Tabla 46. Tabla de contingencia asociando edad en grupos con cirugía reconstructiva.*

| Cirugía reconstructiva. | Edad en años (agrupado). |           |           |           |       |       |
|-------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|
|                         | <= 50                    | 51 - 65   | 66+       | Total.    | X²    | p     |
| No                      | 10%(9)                   | 33,3%(30) | 15,6%(14) | 58,9%(53) | 1,148 | 0,563 |
| Si                      | 10%(9)                   | 18,9%(17) | 12,2%(11) | 41,1%(37) |       |       |
| Total                   | 20%(18)                  | 52,2%(47) | 27,8%(25) | 100%(90)  |       |       |

Al analizar las complicaciones postquirúrgicas con respecto a los grupos de edad en la tabla de contingencia y realizar la prueba estadística de chi-cuadrado no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 47). La media de edad en los pacientes que no presentaron complicaciones fue de 58,43 años y en el grupo de las complicaciones de 60,27 años, obteniendo un valor de -0,779 para la t de student, no siendo estadísticamente significativa (p: 0,438).

*Tabla 47. Tabla de contingencia asociando edad en grupos con complicaciones postquirúrgicas.*

| Complicaciones<br>Postquirúrgicas. | Edad en años (agrupado). |           |           |           |       |       |
|------------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|
|                                    | <= 50                    | 51 - 65   | 66+       | Total.    | X²    | p     |
| No                                 | 14,4%(13)                | 43,3%(39) | 17,8%(16) | 75,6%(68) | 3,318 | 0,190 |
| Si                                 | 5,6%(5)                  | 8,9%(8)   | 10,0%(9)  | 24,4%(22) |       |       |
| Total                              | 20%(18)                  | 52,2%(47) | 27,8%(25) | 100%(90)  |       |       |

En relación a las recidivas locorregionales, metástasis a distancia y segundos primarios, cabe destacar que el mayor porcentaje de pacientes que

tuvieron otra neoplasia después del tumor primario se encontraban en la franja de 51-65 años, que correspondían a un 9,1 % de un total de 53,4 % (Tabla 48).

*Tabla 48. Tablas de contingencia relacionando recidivas, metástasis y segundos primarios según el grupo de edad.*

|              |    | Edad en años (agrupado). |             |             |             |                |       |
|--------------|----|--------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------|
|              |    | <= 50                    | 51 - 65     | 66+         | Total.      | X <sup>2</sup> | p     |
| <b>R.L.</b>  | No | 17 % (15)                | 46,6 % (41) | 22,7 % (20) | 86,4 % (76) | 0,177          | 0,915 |
|              | Si | 3,4 % (3)                | 6,8 % (6)   | 3,4 % (3)   | 13,6 % (12) |                |       |
| <b>R.R.</b>  | No | 18,2 % (16)              | 48,9 % (43) | 25 % (22)   | 92 % (81)   | 0,673          | 0,714 |
|              | Si | 2,3 % (2)                | 4,5 % (4)   | 1,1 % (1)   | 8 % (7)     |                |       |
| <b>M.D.</b>  | No | 19,3 % (17)              | 46,6 % (41) | 23,9 % (21) | 89,8 % (79) | 0,817          | 0,665 |
|              | Si | 1,1 % (1)                | 6,8 % (6)   | 2,3 % (2)   | 10,2 % (9)  |                |       |
| <b>S.P.</b>  | No | 19,3 % (17)              | 44,3 % (39) | 22,7 % (20) | 86,4 % (76) | 1,462          | 0,481 |
|              | Si | 1,1 % (1)                | 9,1 % (8)   | 3,4 % (3)   | 13,6 % (12) |                |       |
| <b>Total</b> |    | 20,5 % (18)              | 53,4 % (47) | 26,1 % (23) | 100 % (88)  |                |       |

R.L: Recidiva local. R.R: Recidiva regional. M.D: Metástasis a distancia. S.P: Segundos primarios.

Con respecto a la mortalidad, se observa que fue mayor en el grupo de mayores de 66 años en adelante, aunque sin distinguir la causa de la muerte, sin ser estadísticamente significativa (Tabla 49).

*Tabla 49. Tablas de contingencia relacionando estatus en función del grupo de edad.*

| <b>Estatus.</b>     | Edad en años (agrupado). |             |           |            |                                     |
|---------------------|--------------------------|-------------|-----------|------------|-------------------------------------|
|                     | <= 50                    | 51 - 65     | 66+       | Total.     | X <sup>2</sup> y p                  |
| Vivo sin enf.neopl. | 12,2%                    | 20%         | 6,7%      | 38, 9%     | X <sup>2</sup> : 8,034.<br>p: 0,236 |
| Vivo con enf.neopl. | 0%                       | 3,3%        | 1,1%      | 4,4%       |                                     |
| Muerto              | 7,8%                     | 25,6%       | 18,9%     | 52,2%      |                                     |
| Perdido de vista    | 0%                       | 3,3%        | 1,1%      | 4,4%       |                                     |
| Total               | 20 % (18)                | 52,2 % (47) | 27,8%(25) | 100 % (90) |                                     |

• **Antecedentes de consumo de tabaco.**

En la tabla 50 observamos que el 21,1 % de los pacientes fumadores presentaron complicaciones postquirúrgicas.

*Tabla 50. Tablas de contingencia relacionando antecedentes clínicos, neoplasia previa y complicaciones postquirúrgicas con el consumo de tabaco.*

|                                 |    | Antecedentes fumadores. |       |        |                |                            |
|---------------------------------|----|-------------------------|-------|--------|----------------|----------------------------|
|                                 |    | No                      | Si    | Total. | X <sup>2</sup> | p                          |
| Antecedentes clínicos.          | No | 8                       | 43    | 51     | 2,909          | 0,088                      |
|                                 |    | 8,9%                    | 47,8% | 56,7%  |                |                            |
|                                 | Si | 12                      | 27    | 39     |                |                            |
|                                 |    | 13,3%                   | 30,0% | 43,3%  |                |                            |
| Neoplasia previa.               | No | 16                      | 68    | 84     | 7,347          | 0,007<br>(Fisher<br>0,021) |
|                                 |    | 17,8%                   | 75,6% | 93,3%  |                |                            |
|                                 | Si | 4                       | 2     | 6      |                |                            |
|                                 |    | 4,4%                    | 2,2%  | 6,7%   |                |                            |
| Complicaciones postquirúrgicas. | No | 17                      | 51    | 68     | 1,242          | 0,264<br>(Fisher<br>0,380) |
|                                 |    | 18,9%                   | 56,7% | 75,6%  |                |                            |
|                                 | Si | 3                       | 19    | 23     |                |                            |
|                                 |    | 3,3%                    | 21,1% | 24,4%  |                |                            |
| Total                           |    | 20                      | 70    | 90     |                |                            |
|                                 |    | 22,2%                   | 77,8% | 100,0% |                |                            |

Al asociar las recidivas locorregionales, metástasis a distancia y segundas neoplasias con el consumo de tabaco, se observó que del total de 5 pacientes en el grupo de no fumadores, realmente sólo 2 pacientes eran no fumadores y habían presentado recidivas a nivel local y a nivel regional. Los otros 3 pacientes eran ex-fumadores aunque pertenecieran al grupo de no fumadores. El resto de pacientes con recidivas, metástasis o segundos primarios fueron fumadores activos al iniciar el tratamiento (Tabla 51).

*Tabla 51. Tablas de contingencia relacionando recidivas, metástasis y segundos primarios junto con el antecedente de fumar.*

|                        |    | Antecedentes fumadores. |       |        |                |                         |
|------------------------|----|-------------------------|-------|--------|----------------|-------------------------|
|                        |    | Si                      | No    | Total  | X <sup>2</sup> | <i>p</i>                |
| Recidiva Local         | Si | 10                      | 2     | 12     | 0,199          | 0,656<br>(Fisher 1,00)  |
|                        |    | 11,4%                   | 2,3%  | 13,6%  |                |                         |
|                        | No | 59                      | 17    | 76     |                |                         |
|                        |    | 67,0%                   | 19,3% | 86,4%  |                |                         |
| Recidiva Regional      | Si | 6                       | 1     | 7      | 0,24           | 0,624<br>(Fisher 1,00)  |
|                        |    | 6,8%                    | 1,1%  | 8,0%   |                |                         |
|                        | No | 63                      | 18    | 81     |                |                         |
|                        |    | 71,6%                   | 20,5% | 92,0%  |                |                         |
| Metástasis a distancia | Si | 8                       | 1     | 9      | 0,65           | 0,420<br>(Fisher 0,677) |
|                        |    | 9,1%                    | 1,1%  | 10,2%  |                |                         |
|                        | No | 61                      | 18    | 79     |                |                         |
|                        |    | 69,3%                   | 20,5% | 89,8%  |                |                         |
| Otra Neoplasia         | Si | 11                      | 1     | 12     | 1,443          | 0,230<br>(Fisher 0,449) |
|                        |    | 12,5%                   | 1,1%  | 13,6%  |                |                         |
|                        | No | 58                      | 18    | 76     |                |                         |
|                        |    | 65,9%                   | 20,5% | 86,4%  |                |                         |
| Total                  |    | 69                      | 19    | 88     |                |                         |
|                        |    | 78,4%                   | 21,6% | 100,0% |                |                         |

Al realizar la estimación de riesgo de presentar una recidiva local tras estar expuesto al hábito de fumar se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1,441, con un intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) del 0,288 al 7,216, implicando que no había asociación entre el tabaco y la recidiva local en nuestra muestra.

El riesgo relativo de presentar una recidiva regional siendo fumador en nuestra muestra fue de 1,714 (IC95 %: 0,194-15,178), no encontrando asociación entre el factor y la recidiva regional.

En el caso de las metástasis a distancia el RR fue de 2,361 (IC95 %: 0,277-20,151), sin encontrar asociación entre el hábito de fumar y las metástasis a distancia.

En último lugar para la presencia de segundas neoplasias se obtuvo un RR de 3,414 (IC95 %: 0,412-28,280), sin encontrar asociación entre el tabaco y las segundas neoplasias en nuestra muestra de pacientes.

El 87% de los pacientes que habían fallecido al terminar el estudio eran fumadores (41 de 47 pacientes) (Tabla 52).

*Tabla 52. Tabla de contingencia que asocia el consumo de tabaco con el estatus.*

| Estatus                               | Antecedentes fumadores |       |        | X <sup>2</sup> y p                       |
|---------------------------------------|------------------------|-------|--------|------------------------------------------|
|                                       | Si                     | No    | Total  |                                          |
| <b>Vivo sin enfermedad Neoplásica</b> | 24                     | 11    | 35     | X <sup>2</sup> : 5,952.<br><br>p: 0,114. |
|                                       | 26,7%                  | 12,2% | 38,9%  |                                          |
| <b>Vivo con enfermedad neoplásica</b> | 2                      | 2     | 4      |                                          |
|                                       | 2,2%                   | 2,2%  | 4,4%   |                                          |
| <b>Exitus</b>                         | 41                     | 6     | 47     |                                          |
|                                       | 45,6%                  | 6,7%  | 52,2%  |                                          |
| <b>Perdido de vista</b>               | 3                      | 1     | 4      |                                          |
|                                       | 3,3%                   | 1,1%  | 4,4%   |                                          |
| <b>Total</b>                          | 70                     | 20    | 90     |                                          |
|                                       | 77,8%                  | 22,2% | 100,0% |                                          |

#### • Antecedentes de consumo de alcohol.

Cuando se relacionó la variable alcohol con el estatus del paciente, se observó que dentro del grupo de los consumidores de alcohol más del doble de los pacientes habían fallecido (sin distinguir la causa de la muerte), un 68,1 % (32

pacientes) dentro del grupo de bebedores frente a un 31,9% (15 pacientes) de los no bebedores (Tabla 53).

Dentro del grupo de los pacientes vivos sin enfermedad neoplásica la relación fue de 20 a 15 pacientes, un 57,1% eran bebedores y un 42,9% no bebedores (Tabla 53). La chi-cuadrado fue de 2,755 (p: 0,431).

*Tabla 53. Tabla de contingencia relacionando estatus del paciente y consumo de alcohol.*

| Estatus del paciente la ultima vez que se vio Y/o Muerte |           | Consumo de alcohol |        |        |
|----------------------------------------------------------|-----------|--------------------|--------|--------|
|                                                          |           | No                 | Si     | Total  |
| Vivo sin enfermedad Neoplásica                           | Recuento  | 15                 | 20     | 35     |
|                                                          | % Estatus | 42,9%              | 57,1%  | 100,0% |
|                                                          | % Alcohol | 45,5%              | 35,1%  | 38,9%  |
|                                                          | % Total   | 16,7%              | 22,2%  | 38,9%  |
| Vivo con enfermedad neoplásica                           | Recuento  | 1                  | 3      | 4      |
|                                                          | % Estatus | 25,0%              | 75,0%  | 100,0% |
|                                                          | % Alcohol | 3,0%               | 5,3%   | 4,4%   |
|                                                          | % Total   | 1,1%               | 3,3%   | 4,4%   |
| Exitus                                                   | Recuento  | 15                 | 32     | 47     |
|                                                          | % Estatus | 31,9%              | 68,1%  | 100,0% |
|                                                          | % Alcohol | 45,5%              | 56,1%  | 52,2%  |
|                                                          | % Total   | 16,7%              | 35,6%  | 52,2%  |
| Perdido de vista                                         | Recuento  | 2                  | 2      | 4      |
|                                                          | % Estatus | 50,0%              | 50,0%  | 100,0% |
|                                                          | % Alcohol | 6,1%               | 3,5%   | 4,4%   |
|                                                          | % Total   | 2,2%               | 2,2%   | 4,4%   |
| Total                                                    | Recuento  | 33                 | 57     | 90     |
|                                                          | % Estatus | 36,7%              | 63,3%  | 100,0% |
|                                                          | % Alcohol | 100,0%             | 100,0% | 100,0% |
|                                                          | % Total   | 36,7%              | 63,3%  | 100,0% |



• **Antecedentes clínicos.**

Al relacionar el estatus de los pacientes con los antecedentes clínicos se observó que no había grandes diferencias. Del grupo de pacientes que sufrieron el evento exitus y presentaban antecedentes clínicos, 8 fueron por causa de la neoplasia, 2 por complicaciones del tratamiento, otros 8 por causas no neoplásicas y 2 por segundos primarios (Tabla 54).

*Tabla 54. Tabla de contingencia relacionando estatus del paciente con antecedentes clínicos.*

| Estatus             | Antecedentes clínicos |       |        | $X^2$ y $p$                 |
|---------------------|-----------------------|-------|--------|-----------------------------|
|                     | No                    | Si    | Total  |                             |
| Vivo sin enfermedad | 22                    | 13    | 35     | $X^2: 3,825.$<br>$p: 0,281$ |
| Neoplásica          | 24,4%                 | 14,4% | 38,9%  |                             |
| Vivo con enfermedad | 1                     | 3     | 4      |                             |
| neoplásica          | 1,1%                  | 3,3%  | 4,4%   |                             |
| Exitus              | 27                    | 20    | 47     |                             |
|                     | 30,0%                 | 22,2% | 52,2%  |                             |
| Perdido de vista    | 1                     | 3     | 4      |                             |
|                     | 1,1%                  | 3,3%  | 4,4%   |                             |
| Total               | 51                    | 39    | 90     |                             |
|                     | 56,7%                 | 43,3% | 100,0% |                             |

• **Resumen.**

- La media de edad de presentación del cáncer fue inferior en los pacientes consumidores de tabaco (57,59 años frente a 63,40 años), con valores estadísticamente significativos.

- En los pacientes consumidores de alcohol la media de edad de presentación del cáncer también fue inferior (56,96 años frente a 61,28 años), con valores estadísticamente significativos.
- El grupo de pacientes comprendidos entre 51-65 años presentaron el 66,17% de los segundos primarios.
- La mortalidad fue mayor en el grupo de mayores de 66 años, aunque sin distinguir la causa de la muerte.
- El 87 % de los pacientes que habían fallecido al terminar el estudio eran fumadores (41 de 47 pacientes).
- El 68 % de los pacientes que consumían alcohol habían fallecido al terminar el estudio (sin distinguir la causa de la muerte).

## **IV.2.2. DIAGNÓSTICO.**

- **Localización tumoral en suelo de boca lateral o central.**

Se realizaron dos grupos, uno con los pacientes que presentaron un carcinoma epidermoide en el suelo de la boca medio o central (incluyendo los que afectaban los laterales derechos e izquierdos) y otro con los pacientes que presentaban un carcinoma epidermoide de suelo de boca lateral o posterior derecho e izquierdo. Cuando se relacionó con las recidivas locales se observó una mayor tendencia a recidivar cuando el tumor afectaba a los laterales del suelo de la boca que cuando se limitaba a la zona central, en una proporción de 2:1 (ocho

pacientes frente a cuatro), con una chi-cuadrado de 0,981, sin ser estadísticamente significativa ( $p$ : 0,322) (Tabla 55).

Al relacionar la localización tumoral en el suelo de boca central o lateral con los pacientes que sufrieron recidivas regionales y metástasis a distancia no se observaron diferencia entre los grupos (Tablas 56, 57).

*Tabla 55. Tabla de contingencia relacionando recidiva local con suelo de boca central o lateral.*

| Suelo de boca |             | Recidiva Local |       |        |                                                                                                        |
|---------------|-------------|----------------|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |             | Si             | No    | Total  | $X^2$ , $p$ , $RR$                                                                                     |
| Lateral       | Recuento    | 8              | 39    | 47     | $X^2$ : 0,981.<br>$p$ : 0,322.<br><i>Fisher</i> : 0,368.<br>$RR$ : 1,897.<br>$IC95\%$ :<br>0,527-6,836 |
|               | % del total | 9,1%           | 44,3% | 53,4%  |                                                                                                        |
| Central       | Recuento    | 4              | 37    | 41     |                                                                                                        |
|               | % del total | 4,5%           | 42,0% | 46,6%  |                                                                                                        |
| Total         | Recuento    | 12             | 76    | 88     |                                                                                                        |
|               | % del total | 13,6%          | 86,4% | 100,0% |                                                                                                        |

*Tabla 56. Tabla de contingencia relacionando recidiva regional con suelo de boca central o lateral.*

| Suelo de boca |             | Recidiva Regional |       |        |                                                                                                         |
|---------------|-------------|-------------------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |             | Si                | No    | Total  | $X^2$ , $p$ , $RR$                                                                                      |
| Lateral       | Recuento    | 4                 | 43    | 47     | $X^2$ : 0,043.<br>$p$ : 0,836.<br><i>Fisher</i> : 1,000.<br>$RR$ : 1,178.<br>$IC95\%$ :<br>0,248-5,603. |
|               | % del total | 4,5%              | 48,9% | 53,4%  |                                                                                                         |
| Central       | Recuento    | 3                 | 38    | 41     |                                                                                                         |
|               | % del total | 3,4%              | 43,2% | 46,6%  |                                                                                                         |
| Total         | Recuento    | 7                 | 81    | 88     |                                                                                                         |
|               | % del total | 8,0%              | 92,0% | 100,0% |                                                                                                         |

*Tabla 57. Tabla de contingencia relacionando metástasis a distancia con suelo de boca central o lateral.*

| Suelo de boca |             | Metástasis a distancia |       |        |                                                                                                |
|---------------|-------------|------------------------|-------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |             | Si                     | No    | Total  | X <sup>2</sup> y p                                                                             |
| Lateral       | Recuento    | 5                      | 42    | 47     | X <sup>2</sup> : 0,043.<br>p: 0,836.<br>Fisher: 1,000.<br>RR: 1,101.<br>IC95%:<br>0,275-4,408. |
|               | % del total | 5,7%                   | 47,7% | 53,4%  |                                                                                                |
| Central       | Recuento    | 4                      | 37    | 41     |                                                                                                |
|               | % del total | 4,5%                   | 42,0% | 46,6%  |                                                                                                |
| Total         | Recuento    | 9                      | 79    | 88     |                                                                                                |
|               | % del total | 10,2%                  | 89,8% | 100,0% |                                                                                                |

### IV.2.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

- **Mandibulectomía.**

El tipo de mandibulectomía empleada en relación con la localización de la tumoración (suelo de boca lateral o central) fue un dato interesante a analizar. Se observó que los pacientes con tumoraciones en el suelo de la boca lateral recibieron menos mandibulectomías que los pacientes con lesiones en suelo de boca central o anterior.

En nuestra muestra de pacientes las mandibulectomías marginales se utilizaron con mayor frecuencia en lesiones localizadas en el suelo de la boca central que en las lesiones en el suelo de boca lateral.

Las dos variables parecen ser dependientes realizando el test de chi-cuadrado, obteniendo una  $p$  (0,032) estadísticamente significativa. Realizando el análisis de residuos corregidos nos permite afirmar que la mandibulectomía marginal es dependiente de la localización tumoral (Tabla 58).

*Tabla 58. Relación entre la mandibulectomía y el suelo de la boca.*

| Suelo de Boca | Tipo de Mandibulectomía |          |             |        | X <sup>2</sup> y $p$                    |
|---------------|-------------------------|----------|-------------|--------|-----------------------------------------|
|               | No                      | Marginal | Segmentaria | Total  |                                         |
| Lateral       | 18                      | 20       | 10          | 48     | X <sup>2</sup> : 6,855.<br>$p$ : 0,032. |
|               | 20,0%                   | 22,2%    | 11,1%       | 53,3%  |                                         |
| Res.correg.   | 1,7                     | -2,6     | 1,5         |        |                                         |
| Central       | 9                       | 29       | 4           | 42     |                                         |
|               | 10,0%                   | 32,2%    | 4,4%        | 46,7%  |                                         |
| Res.correg.   | -1,7                    | 2,6      | -1,5        |        |                                         |
| Total         | 27                      | 49       | 14          | 90     |                                         |
|               | 30,0%                   | 54,4%    | 15,6%       | 100,0% |                                         |

Las mandibulectomías marginales se realizaron en la mayoría de los pacientes clasificados como cT2 (27,8 %), al igual que las mandibulectomías segmentarias (7,8%). Todos los pacientes clasificados como cT3 y cT4a fueron tratados con mandibulectomías marginales o segmentarias (Tabla 59). Los valores del chi-cuadrado fueron de 32,95, con una  $p$  (0,000) estadísticamente significativa.

*Tabla 59. Relación entre mandibulectomía y tamaño tumoral clínico.*

|             | Tipo de Mandibulectomía |          |             |        |                                      |
|-------------|-------------------------|----------|-------------|--------|--------------------------------------|
| TNM clínico | No                      | Marginal | Segmentaria | Total  | X <sup>2</sup> y p                   |
| T1          | 20                      | 14       | 1           | 35     | X <sup>2</sup> : 32,958<br>p: 0,000. |
|             | 22,2%                   | 15,6%    | 1,1%        | 38,9%  |                                      |
| Res.correg. | 4,5                     | -2,2     | -2,7        |        |                                      |
| T2          | 7                       | 25       | 7           | 39     |                                      |
|             | 7,8%                    | 27,8%    | 7,8%        | 43,3%  |                                      |
| Res.correg. | -2,2                    | 1,6      | 0,5         |        |                                      |
| T3          | 0                       | 8        | 2           | 10     |                                      |
|             | 0,0%                    | 8,9%     | 2,2%        | 11,1%  |                                      |
| Res.correg. | -2,2                    | 1,7      | 0,4         |        |                                      |
| T4a         | 0                       | 2        | 4           | 6      |                                      |
|             | 0,0%                    | 2,2%     | 4,4%        | 6,7%   |                                      |
| Res.correg. | -1,7                    | -1,1     | 3,6         |        |                                      |
| Total       | 27                      | 49       | 14          | 90     |                                      |
|             | 30,0%                   | 54,4%    | 15,6%       | 100,0% |                                      |

Nos interesa conocer si las mandibulectomías fueron o no reconstruidas en nuestra muestra. Se observa que de las 14 mandibulectomías segmentarias, 9 no fueron reconstruidas con injerto microquirúrgico de peroné, esto se debe a que 5 fueron tratadas en 1997, 2 en 1998 y otras 2 se reconstruyeron con injertos de pectoral en el 2000 y en 2003 respectivamente (Tabla 60).

Tabla 60. Mandibulectomía y técnica microquirúrgica.

| Cirugía<br>Microquirúrgica | Tipo de Mandibulectomía |          |             |        | X <sup>2</sup> y p                   |
|----------------------------|-------------------------|----------|-------------|--------|--------------------------------------|
|                            | No                      | Marginal | Segmentaria | Total  |                                      |
| No                         | 25                      | 27       | 9           | 61     | X <sup>2</sup> : 11,296<br>p: 0,004. |
|                            | 27,8%                   | 30,0%    | 10,0%       | 67,8%  |                                      |
| Res.correg.                | -3,3                    | 2,8      | 0,3         |        |                                      |
| Si                         | 2                       | 22       | 5           | 29     |                                      |
|                            | 2,2%                    | 24,4%    | 5,6%        | 32,2%  |                                      |
| Res.correg.                | 3,3                     | -2,8     | -0,3        |        |                                      |
| Total                      | 27                      | 49       | 14          | 90     |                                      |
|                            | 30,0%                   | 54,4%    | 15,6%       | 100,0% |                                      |

Al asociar las mandibulectomías con las complicaciones postquirúrgicas se observó que el 23,3 % de los pacientes presentaron ambos eventos. El chi-cuadrado fue de 8,984 y la p (0,003) fue estadísticamente significativa con el estadístico de Fisher (Tabla 61).

El riesgo relativo de presentar una complicación al realizar una mandibulectomía fue de 13 (IC95 %: 1,649-102,493).

Tabla 61. Tabla de contingencia relacionando mandibulectomía y complicaciones postquirúrgicas.

| Mandibulectomía |             | Complicaciones postquirúrgicas |       |        | X <sup>2</sup> y p                                                                                 |
|-----------------|-------------|--------------------------------|-------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |             | Si                             | No    | Total  |                                                                                                    |
| Si              | Recuento    | 21                             | 42    | 63     | X <sup>2</sup> : 8,984.<br>p: 0,003.<br>Fisher: 0,003.<br>RR: 13,000.<br>IC 95%:<br>1,649-102,493. |
|                 | % del total | 23,3%                          | 46,7% | 70,0%  |                                                                                                    |
| No              | Recuento    | 1                              | 26    | 27     |                                                                                                    |
|                 | % del total | 1,1%                           | 28,9% | 30,0%  |                                                                                                    |
| Total           | Recuento    | 22                             | 68    | 90     |                                                                                                    |
|                 | % del total | 24,4%                          | 75,6% | 100,0% |                                                                                                    |

De las 49 mandibulectomías marginales que se realizaron 13 presentaron complicaciones postquirúrgicas. Cinco presentaron hemorragias postquirúrgicas, 2 infecciones de la herida quirúrgica, 3 dehiscencias, 1 hematoma cervical, 1 fallecimiento y otra sin especificar.

De los 14 pacientes que fueron tratados con mandibulectomías segmentarias 8 presentaron complicaciones postquirúrgicas, las cuales fueron 2 hemorragias, 2 infecciones, 1 dehiscencia y 3 fallecieron durante la estancia hospitalaria. Obteniendo una chi-cuadrado de 4,592 y una p (0,032) estadísticamente significativa.

- **Vaciamientos cervicales.**

De los cuatro pacientes que no recibieron un tratamiento a nivel cervical cabe destacar que ninguno de ellos presentó recidiva regional.

De los 84 restantes, 7 sufrieron recidiva regional. Un paciente había recibido un vaciamiento cervical supraomohioideo derecho y recidivó en el mismo lado en el nivel I cervical.

Otros 6 pacientes recibieron vaciamientos bilaterales. Tres de ellos habían recibido vaciamientos de los niveles I-II y recidivaron en los niveles cervicales II, III y IV, otro recibió un vaciamiento de los niveles I-II-III y recidivó en el nivel I, y los otros 2 pacientes recibieron vaciamientos funcionales y radicales recidivando a nivel V y IV respectivamente.

El 22,2 % de los pacientes que recibieron un vaciamiento bilateral sufrió complicaciones postquirúrgicas, obteniendo una chi-cuadrado de 7,393 y una p (0,025) estadísticamente significativa.



• **Cirugía Reconstructiva.**

Al observar la fecha en la que se realizó la intervención de cada paciente se hace patente que a partir del año 2000 se comienza a reconstruir con mayor frecuencia las lesiones y a partir del 2002 el porcentaje es mucho mayor (Figura 60).

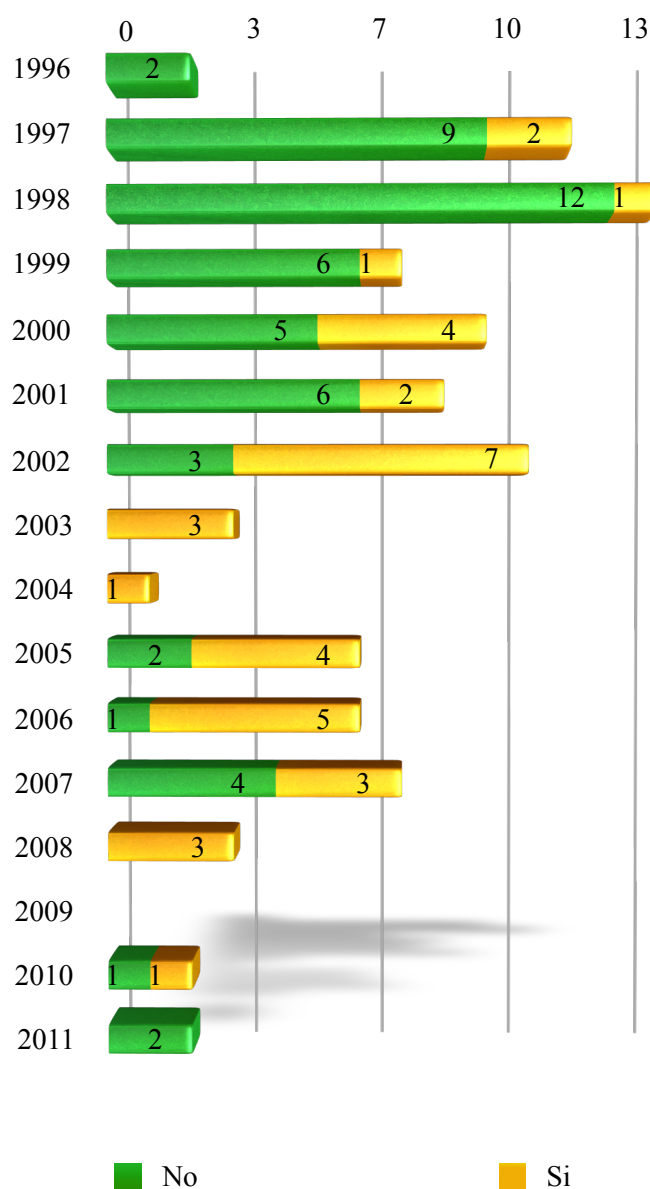


Figura 60. Relación entre la reconstrucción y el año de la intervención.

La mayoría de los pacientes que no fueron tratados con cirugía reconstructiva fueron los que presentaban con un tamaño tumoral pequeño (cT1), siendo un 34,4% del total. El mayor porcentaje de pacientes tratados con cirugía reconstructiva fueron los pacientes con cT2, siendo un 25,6%.

La chi-cuadrado fue de 21,521 con una p (0,000) estadísticamente significativa (Tabla 62).

*Tabla 62. Cirugía reconstructiva relacionada con el tamaño tumoral.*

| <b>Cirugía Reconstructiva</b> | <b>TNM clínico: tamaño tumoral</b> |       |       |      |        | <b>X<sup>2</sup> y p</b>                     |
|-------------------------------|------------------------------------|-------|-------|------|--------|----------------------------------------------|
|                               | T1                                 | T2    | T3    | T4a  | Total  |                                              |
| No                            | 31                                 | 16    | 3     | 3    | 53     | X <sup>2</sup> :<br>21,521.<br><br>p: 0,000. |
|                               | 34,4%                              | 17,8% | 3,3%  | 3,3% | 58,9%  |                                              |
| Res.correg.                   | -4,6                               | 3,0   | 2,0   | 0,5  |        |                                              |
| Si                            | 4                                  | 23    | 7     | 3    | 37     |                                              |
|                               | 4,4%                               | 25,6% | 7,8%  | 3,3% | 41,1%  |                                              |
| Res.correg.                   | 4,6                                | -3,0  | -2,0  | -0,5 |        |                                              |
| Total                         | 35                                 | 39    | 10    | 6    | 90     |                                              |
|                               | 38,9%                              | 43,3% | 11,1% | 6,7% | 100,0% |                                              |

De los 37 pacientes que fueron reconstruidos, al 56,8% se le practicó una mandibulectomía marginal junto con un injerto microvascularizado antebraquial (Tabla 63).

Al realizar la tabla de contingencia y la prueba estadística de chi-cuadrado, el resultado obtenido fue de 41,824 con una p (0,000) estadísticamente significativa. Para valorar qué variables eran las relacionadas se realizó un análisis de residuos corregidos, observando que las variables relacionadas eran el colgajo

radial o antebraquial con las mandibulectomías marginales y el colgajo peroneo con las segmentarias.

Tabla 63. Cirugía reconstructiva relacionada con el tipo de mandibulectomía.

| Cirugía Reconstructiva     | Tipo de Mandibulectomía |          |             |        | X <sup>2</sup> y p                        |
|----------------------------|-------------------------|----------|-------------|--------|-------------------------------------------|
|                            | No                      | Marginal | Segmentaria | Total  |                                           |
| <b>Injerto Piel Libre</b>  | 0                       | 1        | 1           | 2      | X <sup>2</sup> : 41,824.<br><br>p: 0,000. |
|                            | 0,0%                    | 2,7%     | 2,7%        | 5,4%   |                                           |
| Res.correg.                | -0,4                    | -0,6     | 1,0         |        |                                           |
| <b>Colgajo Nasogeniano</b> | 0                       | 2        | 0           | 2      |                                           |
|                            | 0,0%                    | 5,4%     | 0,0%        | 5,4%   |                                           |
| Res.correg.                | -0,4                    | 0,9      | -0,8        |        |                                           |
| <b>Colgajo de Platisma</b> | 1                       | 0        | 0           | 1      |                                           |
|                            | 2,7%                    | 0,0%     | 0,0%        | 2,7%   |                                           |
| Res.correg.                | 3,4                     | -1,6     | -0,5        |        |                                           |
| <b>Colgajo Pectoral</b>    | 0                       | 1        | 2           | 3      |                                           |
|                            | 0,0%                    | 2,7%     | 5,4%        | 8,1%   |                                           |
| Res.correg.                | -0,5                    | -1,5     | 2,0         |        |                                           |
| <b>IMV Radial</b>          | 2                       | 21       | 0           | 23     |                                           |
|                            | 5,4%                    | 56,8%    | 0,0%        | 62,2%  |                                           |
| Res.correg.                | 0,2                     | 3,6      | -4,1        |        |                                           |
| <b>IMV Peroné</b>          | 0                       | 0        | 5           | 5      |                                           |
|                            | 0,0%                    | 0,0%     | 13,5%       | 13,5%  |                                           |
| Res.correg.                | -0,7                    | -3,7     | 4,6         |        |                                           |
| <b>IMV Anterolateral</b>   | 0                       | 1        | 0           | 1      |                                           |
|                            | 0,0%                    | 2,7%     | 0,0%        | 2,7%   |                                           |
| Res.correg.                | -0,3                    | 0,7      | -0,5        |        |                                           |
| <b>Total</b>               | 3                       | 26       | 8           | 37     |                                           |
|                            | 8,1%                    | 70,3%    | 21,6%       | 100,0% |                                           |

El 24,3 % de los injertos microquirúrgicos antebraquiales se realizaron en menores de 50 años, y el 27% entre los 51 y 65 años. Los colgajos de pectoral se realizaron en mayores de 51 años, siendo un 8,1 % del total (Tabla 64).

*Tabla 64. Cirugía reconstructiva relacionada con la edad en grupos.*

| <b>Cirugía Reconstructiva</b> | <b>Edad en años (agrupado)</b> |                |            |              |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------|------------|--------------|
|                               | <b>&lt;= 50</b>                | <b>51 - 65</b> | <b>66+</b> | <b>Total</b> |
| Injerto Piel Libre            | 0                              | 1(2,7%)        | 1(2,7%)    | 2(5,4%)      |
| Colgajo Nasogeniano           | 0                              | 0              | 2(5,4%)    | 2(5,4%)      |
| Colgajo de Platisma           | 0                              | 1(2,7%)        | 0          | 1(2,7%)      |
| Colgajo de Pectoral           | 0                              | 2(5,4%)        | 1(2,7%)    | 3(8,1%)      |
| IMV Radial                    | 9(24,3%)                       | 10(27%)        | 4(10,8%)   | 23(62,2%)    |
| IMV Peroné                    | 0                              | 2(5,4%)        | 3(8,1%)    | 5(13,5%)     |
| IMV Anterolateral             | 0                              | 1(2,7%)        | 0          | 1(2,7%)      |
| Total                         | 9(24,3%)                       | 17(45,9%)      | 11(28,7%)  | 37(100%)     |

Al relacionar los datos de las variables microcirugía y complicaciones postquirúrgicas se observó que 12 pacientes presentaron complicaciones de la cohorte de microcirugía, con una chi-cuadrado de 6,644 y una p (0,010) significativa. El riesgo relativo de presentar complicaciones tras ser sometido a una microcirugía fue de 3,6 (IC95 %: 1,321-9,813) (Tabla 65).

Tabla 65. Tabla de contingencia relacionando microcirugía y complicaciones postquirúrgicas.

| Microcirugía |             | Complicaciones postquirúrgicas |       |        |                                                                                    |
|--------------|-------------|--------------------------------|-------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
|              |             | Si                             | No    | Total  |                                                                                    |
| Si           | Recuento    | 12                             | 17    | 29     | $X^2$ : 6,644<br>$p$ : 0,010.<br>Fisher: 0,017.<br>RR: 3,600.<br>IC95%:1,321-9,813 |
|              | % del total | 13,3%                          | 18,9% | 32,2%  |                                                                                    |
| No           | Recuento    | 10                             | 51    | 61     |                                                                                    |
|              | % del total | 11,1%                          | 56,7% | 67,8%  |                                                                                    |
| Total        | Recuento    | 22                             | 68    | 90     |                                                                                    |
|              | % del total | 24,4%                          | 75,6% | 100,0% |                                                                                    |

• **Traqueostomía.**

Al comparar la traqueostomía con las complicaciones postquirúrgicas y realizar la prueba de chi-cuadrado de Pearson se observa un valor de 8,354 con una  $p$  (0,004) significativa, concluyendo que son variables dependientes. El riesgo relativo de presentar complicaciones postquirúrgicas al realizar una traqueostomía es de 4,24 (IC95 %: 1,535 - 11,715) en nuestra muestra (Tabla 66).

Tabla 66. Tabla de contingencia relacionando traqueostomía con complicaciones postquirúrgicas.

| Traqueostomía |             | Complicaciones postquirúrgicas |       |        |                                                                                       |
|---------------|-------------|--------------------------------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|               |             | Si                             | No    | Total  |                                                                                       |
| Si            | Recuento    | 12                             | 15    | 27     | $X^2$ : 8,354.<br>$p$ : 0,004.<br>Fisher: 0,007.<br>RR: 4,240.<br>IC95%:1,535-11,715. |
|               | % del total | 13,3%                          | 16,7% | 30,0%  |                                                                                       |
| No            | Recuento    | 10                             | 53    | 63     |                                                                                       |
|               | % del total | 11,1%                          | 58,9% | 70,0%  |                                                                                       |
| Total         | Recuento    | 22                             | 68    | 90     |                                                                                       |
|               | % del total | 24,4%                          | 75,6% | 100,0% |                                                                                       |

- **Tiempo medio de estancia hospitalaria.**

Al relacionar la estancia hospitalaria con la mandibulectomía, la microcirugía, la traqueotomía y las complicaciones postquirúrgicas se observó que todas las variables presentaban una asociación, aumentando la media de estancia hospitalaria, y siendo estadísticamente significativas (Tabla 67).

*Tabla 67. Prueba de comparación de medias mediante la t de student asociando el tiempo de estancia hospitalaria con las mandibulectomías, la microcirugía, la traqueostomía y las complicaciones postquirúrgicas.*

| <b>Tiempo Estancia Hospitalaria (días)</b> |    |    |       |                    |                           |               |
|--------------------------------------------|----|----|-------|--------------------|---------------------------|---------------|
|                                            |    | N  | Media | Desviación<br>típ. | Error típ. de la<br>media | t-Student y p |
| Mandibulectomía                            | No | 27 | 9,67  | 7,390              | 1,422                     | t: -5,240.    |
|                                            | Si | 63 | 22,79 | 16,368             | 2,062                     | p: 0,000.     |
| Microcirugía                               | No | 61 | 14,26 | 10,368             | 1,327                     | t: -4,508.    |
|                                            | Si | 29 | 28,52 | 19,679             | 3,654                     | p: 0,000.     |
| Traqueostomía                              | No | 63 | 13,97 | 9,715              | 1,224                     | t: -4,030     |
|                                            | Si | 27 | 30,26 | 20,018             | 3,853                     | p: 0,000.     |
| Complicaciones<br>postquirúrgicas          | No | 68 | 12,32 | 12,767             | 1,548                     | t: -2,837.    |
|                                            | Si | 22 | 26,68 | 20,216             | 4,310                     | p: 0,006.     |

- **Complicaciones postquirúrgicas.**

Las complicaciones postquirúrgicas no estuvieron relacionadas ni con la edad, ni con los antecedentes de consumo de tabaco y alcohol, ni con los antecedentes clínicos. Pero si tuvieron relación con el tipo de mandibulectomía, el tipo de vaciamiento cervical unilateral o bilateral, la reconstrucción microquirúrgica y las traqueostomías.

Al compararlo sólo con los pacientes que habían muerto por causa neoplásica, observamos que el 14,4 % de los que habían fallecido presentaron complicaciones y el 10 % restante estaban vivos, mientras que el 11,1 % de los que habían fallecido no habían tenido complicaciones y el 64,4 % estaban vivos sin complicaciones, la chi cuadrado fue de 17,213 con una p (0,000) muy significativa. El RR de fallecer cuando se presenta una complicación postoperatoria fue de 8,378 (IC95 %: 2,837-24,742).

• **Resumen.**

- Los pacientes con tumoraciones en el suelo de la boca posterior o lateral fueron tratados con menos mandibulectomías que los pacientes con lesiones en suelo de boca central o anterior.
- Las mandibulectomías marginales se utilizaron con mayor frecuencia en lesiones localizadas en el suelo de la boca anterior o central, con una p estadísticamente significativa.
- Todos los pacientes con tumoraciones mayores de cuatro cm fueron tratados con mandibulectomías marginales o segmentarias.
- El riesgo relativo de presentar una complicación al realizar una mandibulectomía fue de 11,227.
- Todos los pacientes con mandibulectomías segmentarias presentaron complicaciones.
- A partir del año 2000 se empiezan a realizar con mayor frecuencia reconstrucciones microquirúrgicas.

- La cirugía reconstructiva estaba relacionada con el tamaño tumoral, con una chi-cuadrado de 21,521 y una p (0,000) estadísticamente significativa.
- El colgajo antebraquial fue el más utilizado para reconstruir exéresis de la lesión junto con mandibulectomías marginales.
- El riesgo relativo de presentar complicaciones tras ser sometido a una microcirugía fue de 3,6.
- El riesgo relativo de presentar complicaciones postquirúrgicas al realizar una traqueotomía fue de 4,24.
- La mandibulectomía, la microcirugía, la traqueostomía y las complicaciones postquirúrgicas aumentaron casi al doble la estancia media hospitalaria en días.
- El RR de fallecer cuando se presenta una complicación postoperatoria fue de 8,378.

#### **IV.2.4. HISTOPATOLOGÍA DEFINITIVA.**

- **Márgenes quirúrgicos.**

La afectación de los márgenes por la neoplasia en la pieza quirúrgica se relacionó con las recidivas locales, regionales y con las metástasis a distancia. En nuestra muestra de pacientes se observó que la recidiva local fue la única que estaba relacionada con los márgenes quirúrgicos y que fue estadísticamente significativa. Cabe destacar que el 50 % de los pacientes con márgenes afectos presentaron una recidiva local (Tabla 68).



Tabla 68. Tabla de contingencia agrupada relacionando márgenes quirúrgicos con la recidiva local, regional y las metástasis a distancia.

|                                |       | Márgenes quirúrgicos de la pieza resecada |          |         |        | X <sup>2</sup> y p                   |
|--------------------------------|-------|-------------------------------------------|----------|---------|--------|--------------------------------------|
|                                |       | Libres                                    | Próximos | Afectos | Total  |                                      |
| <b>Recidiva Local.</b>         | No    | 42                                        | 30       | 4       | 76     | X <sup>2</sup> : 9,92.<br>p: 0,007.  |
|                                |       | 47,7%                                     | 34,1%    | 4,5%    | 86,4%  |                                      |
|                                | Si    | 5                                         | 3        | 4       | 12     |                                      |
|                                |       | 5,7%                                      | 3,4%     | 4,5%    | 13,6%  |                                      |
|                                | Total | 47                                        | 33       | 8       | 88     |                                      |
|                                |       | 53,4%                                     | 37,5%    | 9,1%    | 100,0% |                                      |
| <b>Recidiva Regional.</b>      | No    | 43                                        | 30       | 8       | 81     | X <sup>2</sup> : 0,769.<br>p: 0,681. |
|                                |       | 48,9%                                     | 34,1%    | 9,1%    | 92,0%  |                                      |
|                                | Si    | 4                                         | 3        | 0       | 7      |                                      |
|                                |       | 4,5%                                      | 3,4%     | 0,0%    | 8,0%   |                                      |
|                                | Total | 47                                        | 33       | 8       | 88     |                                      |
|                                |       | 53,4%                                     | 37,5%    | 9,1%    | 100,0% |                                      |
| <b>Metástasis a distancia.</b> | No    | 42                                        | 30       | 7       | 79     | X <sup>2</sup> : 0,100.<br>p: 0,951. |
|                                |       | 47,7%                                     | 34,1%    | 8,0%    | 89,8%  |                                      |
|                                | Si    | 5                                         | 3        | 1       | 9      |                                      |
|                                |       | 5,7%                                      | 3,4%     | 1,1%    | 10,2%  |                                      |
|                                | Total | 47                                        | 33       | 8       | 88     |                                      |
|                                |       | 53,4%                                     | 37,5%    | 9,1%    | 100,0% |                                      |

Se realizó la agrupación de los márgenes libres y próximos por un lado y los afectos por otro, convirtiendo la tabla de 3x2 en una de 2x2 y se valoró el RR de presentar una recidiva local con los márgenes afectos, obteniendo un RR de 9,000 (IC95 %: 1,879-43,113). De los 2 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad, ambos tenían los márgenes próximos, uno a 0,20 cm y el otro a 0,30 cm.

Cuando se relacionó la causa del exitus con los márgenes quirúrgicos, destacaba que 6 de los pacientes con márgenes afectos fallecieron por la neoplasia y 1 por las complicaciones (de un total de 8 pacientes con márgenes afectos, el

otro paciente estaba vivo al concluir la toma de datos). La chi-cuadrado fue de 15,490, con una p significativa. El análisis de residuos corregidos permite afirmar que la mortalidad por la neoplasia está muy relacionada con los márgenes afectos (Tabla 69).

*Tabla 69. Tabla de contingencia relacionando márgenes quirúrgicos con la causa del exitus.*

| Causa del Exitus                      | Márgenes quirúrgicos de la pieza resecada |          |         |        | X <sup>2</sup> y p                    |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|----------|---------|--------|---------------------------------------|
|                                       | Libres                                    | Próximos | Afectos | Total  |                                       |
| <b>Neoplásica</b>                     | 6                                         | 6        | 6       | 18     | X <sup>2</sup> : 15,490.<br>p: 0,017. |
|                                       | 12,8%                                     | 12,8%    | 12,8%   | 38,3%  |                                       |
| Res.correg.                           | -1,2                                      | -0,8     | 2,8     |        |                                       |
| <b>Complicaciones del tratamiento</b> | 1                                         | 3        | 1       | 5      |                                       |
|                                       | 2,1%                                      | 6,4%     | 2,1%    | 10,6%  |                                       |
| Res.correg.                           | -1,2                                      | 0,9      | 0,3     |        |                                       |
| <b>No neoplásica</b>                  | 7                                         | 9        | 0       | 16     |                                       |
|                                       | 14,9%                                     | 19,1%    | 0,0%    | 34,0%  |                                       |
| Res.correg.                           | -0,1                                      | 1,6      | -2,1    |        |                                       |
| <b>Neo Otro Tumor distinto</b>        | 7                                         | 1        | 0       | 8      |                                       |
|                                       | 14,9%                                     | 2,1%     | 0,0%    | 17,0%  |                                       |
| Res.correg.                           | 2,7                                       | -1,8     | -1,3    |        |                                       |
| <b>Total</b>                          | 21                                        | 19       | 7       | 47     |                                       |
|                                       | 44,7%                                     | 40,4%    | 14,9%   | 100,0% |                                       |

- **Focal o multifocal.**

Al realizar la tabla de contingencia y relacionar la recidiva local con la tumoración, se observó que el porcentaje dentro del grupo de la tumoración multifocal que presentaron recidiva correspondía a un 27,3 % de los pacientes, mientras que de los que presentaban una lesión focal sólo un 10,2% presentaron recidiva local (Tabla 70).

Tabla 70. Tabla de contingencia que relaciona recidiva local con tumoración focal o multifocal.

| Tumoración        | Recidiva Local |            |             | X <sup>2</sup> , p, RR                                                                    |
|-------------------|----------------|------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | Si             | No         | Total       |                                                                                           |
| <b>Multifocal</b> | 6 (7,4%)       | 16 (19,8%) | 22 (27,2%)  | X <sup>2</sup> : 3,714. p: 0,054.<br>Fisher: 0,078.<br>RR: 3,313.<br>IC 95%: 0,938-11,703 |
| <b>Focal</b>      | 6 (7,4%)       | 53 (65,4%) | 59 (72,8%)  |                                                                                           |
| <b>Total</b>      | 12 (14,8%)     | 69 (85,2%) | 81 (100,0%) |                                                                                           |

• **Límite tumoral.**

Con respecto al límite tumoral se observó que los tumores con límites irregulares recidivaron en un 18,8% y supusieron un 75% de las recidivas locales. El riesgo relativo de presentar una recidiva local presentando una tumoración irregular fue del 2,308 con un IC95 % de 0,574-9,271, no teniendo relación entre ellos (Tabla 71).

Tabla 71. Tabla de contingencia que relaciona recidiva local con límite tumoral.

| Límite tumoral   |                            | Recidiva Local |        |        | X <sup>2</sup> , p, RR                                                        |
|------------------|----------------------------|----------------|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                            | Si             | No     | Total  |                                                                               |
| <b>Irregular</b> | Recuento                   | 9              | 39     | 48     | X <sup>2</sup> : 1,446.<br>p: 0,229.<br>RR: 2,308.<br>IC 95%:<br>0,574-9,271. |
|                  | % dentro de Límite tumoral | 18,8%          | 81,3%  | 100,0% |                                                                               |
|                  | % dentro de Recidiva Local | 75,0%          | 56,5%  | 59,3%  |                                                                               |
|                  | % del total                | 11,1%          | 48,1%  | 59,3%  |                                                                               |
| <b>Nítido</b>    | Recuento                   | 3              | 30     | 33     |                                                                               |
|                  | % dentro de Límite tumoral | 9,1%           | 90,9%  | 100,0% |                                                                               |
|                  | % dentro de Recidiva Local | 25,0%          | 43,5%  | 40,7%  |                                                                               |
|                  | % del total                | 3,7%           | 37,0%  | 40,7%  |                                                                               |
| <b>Total</b>     | Recuento                   | 12             | 69     | 81     |                                                                               |
|                  | % dentro de Límite tumoral | 14,8%          | 85,2%  | 100,0% |                                                                               |
|                  | % dentro de Recidiva Local | 100,0%         | 100,0% | 100,0% |                                                                               |
|                  | % del total                | 14,8%          | 85,2%  | 100,0% |                                                                               |

• **Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario peritumoral.**

El infiltrado inflamatorio peritumoral se relacionó con las recidivas regionales, encontrando una asociación entre los pacientes con infiltrado leve, con una chi cuadrado de 4,641 y una p (0,098) no significativa (Tabla 72).

*Tabla 72. Tabla de contingencia relacionando infiltrado inflamatorio peritumoral y recidiva regional.*

| Recidiva regional |             | Infiltrado inflamatorio peritumoral |          |         |        | X <sup>2</sup> , p                  |
|-------------------|-------------|-------------------------------------|----------|---------|--------|-------------------------------------|
|                   |             | Leve                                | Moderado | Intenso | Total  |                                     |
| No                | Recuento    | 50                                  | 17       | 7       | 74     | X <sup>2</sup> : 4,641.<br>p: 0,098 |
|                   | % del total | 61,7%                               | 21,0%    | 8,6%    | 91,4%  |                                     |
|                   | Res.correg. | 2,1                                 | -1,2     | -1,5    |        |                                     |
| Si                | Recuento    | 2                                   | 3        | 2       | 7      |                                     |
|                   | % del total | 2,5%                                | 3,7%     | 2,5%    | 8,6%   |                                     |
|                   | Res.correg. | -2,1                                | 1,2      | 1,5     |        |                                     |
| Total             | Recuento    | 52                                  | 20       | 9       | 81     |                                     |
|                   | % del total | 64,2%                               | 24,7%    | 11,1%   | 100,0% |                                     |

• **Invasión perivascular o perilinfática.**

Al asociar esta característica con las recidivas y las metástasis a distancia observamos que el 50 % de los pacientes con infiltración perilinfática o perivascular presentaron metástasis a distancia. Obteniendo un chi-cuadrado de 11,720 estadísticamente significativo (p: 0,001) y un riesgo relativo de 14 para los pacientes que presentan ésta característica (Tabla 73-75).

*Tabla 73. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva local con la invasión perivascular o perilinfática.*

| Invasión perivascular o perilinfática |             | Recidiva Local |       |        |                                                        |
|---------------------------------------|-------------|----------------|-------|--------|--------------------------------------------------------|
|                                       |             | Si             | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                 |
| Si                                    | Recuento    | 0              | 6     | 6      | X <sup>2</sup> : 1,127.<br>p: 0,288.<br>Fisher: 0,584. |
|                                       | % del total | 0,0%           | 7,4%  | 7,4%   |                                                        |
| No                                    | Recuento    | 12             | 63    | 75     |                                                        |
|                                       | % del total | 14,8%          | 77,8% | 92,6%  |                                                        |
| Total                                 | Recuento    | 12             | 69    | 81     |                                                        |
|                                       | % del total | 14,8%          | 85,2% | 100,0% |                                                        |

*Tabla 74. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva regional con la invasión perivascular o perilinfática.*

| Invasión perivascular o perilinfática |             | Recidiva Regional |       |        |                                                       |
|---------------------------------------|-------------|-------------------|-------|--------|-------------------------------------------------------|
|                                       |             | Si                | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                |
| Si                                    | Recuento    | 0                 | 6     | 6      | X <sup>2</sup> : 0,613.<br>p: 0,434.<br>Fisher: 1,00. |
|                                       | % del total | 0,0%              | 7,4%  | 7,4%   |                                                       |
| No                                    | Recuento    | 7                 | 68    | 75     |                                                       |
|                                       | % del total | 8,6%              | 84,0% | 92,6%  |                                                       |
| Total                                 | Recuento    | 7                 | 74    | 81     |                                                       |
|                                       | % del total | 8,6%              | 91,4% | 100,0% |                                                       |

*Tabla 75. Tabla de contingencia que relaciona las metástasis a distancia con la invasión perivascular o perilinfática.*

| Invasión perivascular o perilinfática |             | Metástasis a distancia |       |        |                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------|------------------------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |             | Si                     | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                                                            |
| Si                                    | Recuento    | 3                      | 3     | 6      | X <sup>2</sup> : 11,720.<br>p: 0,001.<br>Fisher: 0,011.<br>RR: 14,000.<br>IC95%:<br>2,224-88,117. |
|                                       | % del total | 3,7%                   | 3,7%  | 7,4%   |                                                                                                   |
| No                                    | Recuento    | 5                      | 70    | 75     |                                                                                                   |
|                                       | % del total | 6,2%                   | 86,4% | 92,6%  |                                                                                                   |
| Total                                 | Recuento    | 8                      | 73    | 81     |                                                                                                   |
|                                       | % del total | 9,9%                   | 90,1% | 100,0% |                                                                                                   |

- **Invasión perineural.**

Dos pacientes con infiltración perineural sufrieron recidiva local, 1 paciente recidiva regional y 4 metástasis a distancia.

La mitad de los pacientes que presentaron metástasis a distancia tenían invasión perineural en la anatomía patológica. La chi-cuadrado fue de 13,592 con una  $p$  (0,004) significativa y un riesgo relativo de 13,6 (Tabla 76-78).

*Tabla 76. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva local con la invasión perineural.*

| Invasión perineural |             | Recidiva Local |       |        |                                                                                                 |
|---------------------|-------------|----------------|-------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |             | Si             | No    | Total  | $X^2, p, RR$                                                                                    |
| Si                  | Recuento    | 2              | 7     | 9      | $X^2: 0,440.$<br>$p: 0,507.$<br><i>Fisher: 0,615.</i><br>$RR: 1,771.$<br>$IC95\%: 0,321-2,296.$ |
|                     | % del total | 2,5%           | 8,6%  | 11,1%  |                                                                                                 |
| No                  | Recuento    | 10             | 62    | 72     |                                                                                                 |
|                     | % del total | 12,3%          | 76,5% | 88,9%  |                                                                                                 |
| Total               | Recuento    | 12             | 69    | 81     |                                                                                                 |
|                     | % del total | 14,8%          | 85,2% | 100,0% |                                                                                                 |

*Tabla 77. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva regional con la invasión perineural.*

| Invasión perineural |             | Recidiva Regional |       |        | $X^2, p, RR$                                                                                |
|---------------------|-------------|-------------------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |             | Si                | No    | Total  |                                                                                             |
| Si                  | Recuento    | 1                 | 8     | 9      | $X^2: 0,078. p: 0,780.$<br><i>Fisher: 0,576.</i><br>$RR: 1,375.$<br>$IC95\%: 0,146-12,923.$ |
|                     | % del total | 1,2%              | 9,9%  | 11,1%  |                                                                                             |
| No                  | Recuento    | 6                 | 66    | 72     |                                                                                             |
|                     | % del total | 7,4%              | 81,5% | 88,9%  |                                                                                             |
| Total               | Recuento    | 7                 | 74    | 81     |                                                                                             |
|                     | % del total | 8,6%              | 91,4% | 100,0% |                                                                                             |

Tabla 78. Tabla de contingencia que relaciona las metástasis a distancia con la invasión perineural.

| Invasión perineural |             | Metástasis a distancia |       |        |                                                                                                  |
|---------------------|-------------|------------------------|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |             | Si                     | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                                                           |
| Si                  | Recuento    | 4                      | 5     | 9      | X <sup>2</sup> : 13,592.<br>p: 0,000.<br>Fisher: 0,004.<br>RR: 13,600.<br>IC95%:<br>2,594-71,309 |
|                     | % del total | 4,9%                   | 6,2%  | 11,1%  |                                                                                                  |
| No                  | Recuento    | 4                      | 68    | 72     |                                                                                                  |
|                     | % del total | 4,9%                   | 84,0% | 88,9%  |                                                                                                  |
| Total               | Recuento    | 8                      | 73    | 81     |                                                                                                  |
|                     | % del total | 9,9%                   | 90,1% | 100,0% |                                                                                                  |

• **Necrosis.**

Al analizar la necrosis tumoral, de los 12 pacientes que la presentaron en la anatomía patológica ninguno sufrió recidiva local ni regional, pero 3 si sufrieron metástasis a distancia, con una p (0,057) casi significativa (Tabla 79-81).

El 76,92 % de las necrosis estaban en pacientes con tumores pequeños, menores de 4 cm de diámetro.

Tabla 79. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva local con la necrosis tumoral.

| Necrosis |             | Recidiva local |       |        |                                                           |
|----------|-------------|----------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|          |             | Si             | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                    |
| Si       | Recuento    | 0              | 12    | 12     | X <sup>2</sup> : 2,450.<br>p: 0,118.<br>Fisher:<br>0,197. |
|          | % del total | 0,0%           | 14,8% | 14,8%  |                                                           |
| No       | Recuento    | 12             | 57    | 69     |                                                           |
|          | % del total | 14,8%          | 70,4% | 85,2%  |                                                           |
| Total    | Recuento    | 12             | 69    | 81     |                                                           |
|          | % del total | 14,8%          | 85,2% | 100,0% |                                                           |

*Tabla 80. Tabla de contingencia que relaciona la recidiva regional con la necrosis tumoral.*

| Necrosis |             | Recidiva regional |       |        | X <sup>2</sup> , p, RR                                    |
|----------|-------------|-------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|          |             | Si                | No    | Total  |                                                           |
| Si       | Recuento    | 0                 | 12    | 12     | X <sup>2</sup> : 1,333.<br>p: 0,248.<br>Fisher:<br>0,586. |
|          | % del total | 0,0%              | 14,8% | 14,8%  |                                                           |
| No       | Recuento    | 7                 | 62    | 69     |                                                           |
|          | % del total | 8,6%              | 76,5% | 85,2%  |                                                           |
| Total    | Recuento    | 7                 | 74    | 81     |                                                           |
|          | % del total | 8,6%              | 91,4% | 100,0% |                                                           |

*Tabla 81. Tabla de contingencia que relaciona las metástasis a distancia con la necrosis tumoral.*

| Necrosis |             | Metástasis a distancia |       |        | X <sup>2</sup> , p, RR                                                                            |
|----------|-------------|------------------------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |             | Si                     | No    | Total  |                                                                                                   |
| Si       | Recuento    | 3                      | 9     | 12     | X <sup>2</sup> : 3,620.<br>p: 0,057.<br>Fisher:<br>0,092.<br>RR: 4,267.<br>IC95%:<br>0,868-20,972 |
|          | % del total | 3,7%                   | 11,1% | 14,8%  |                                                                                                   |
| No       | Recuento    | 5                      | 64    | 69     |                                                                                                   |
|          | % del total | 6,2%                   | 79,0% | 85,2%  |                                                                                                   |
| Total    | Recuento    | 8                      | 73    | 81     |                                                                                                   |
|          | % del total | 9,9%                   | 90,1% | 100,0% |                                                                                                   |

- **Afectación ósea.**

La infiltración en el hueso por el tumor se presentó en el 42,85 % de los pacientes a los que se le realizó una mandibulectomía segmentaria y en el 20,40 % de los pacientes a los que se trató con una mandibulectomía marginal (Tabla 82).



Tabla 82. *Afectación ósea según el tipo de mandibulectomía.*

| Tipo de mandibulectomía |             | Afectación ósea |       |        |
|-------------------------|-------------|-----------------|-------|--------|
|                         |             | No              | Si    | Total  |
| Marginal                | Recuento    | 39              | 10    | 49     |
|                         | % del total | 61,9%           | 15,9% | 77,8%  |
| Segmentaria             | Recuento    | 8               | 6     | 14     |
|                         | % del total | 12,7%           | 9,5%  | 22,2%  |
| Total                   | Recuento    | 47              | 16    | 63     |
|                         | % del total | 74,6%           | 25,4% | 100,0% |

Ninguno de los 2 pacientes que sufrieron progresión de la enfermedad tenían afectación ósea.

Sólo 1 paciente de 16 presentó una recidiva local teniendo el hueso afectado previamente (Tabla 83).

Tabla 83. *Afectación ósea relacionada con la recidiva local.*

| Afectación ósea    | Recidiva Local |       |        | X <sup>2</sup> y p                   |
|--------------------|----------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                    | Si             | No    | Total  |                                      |
| No AP hueso        | 1              | 26    | 27     | X <sup>2</sup> : 5,820.<br>p: 0,054. |
|                    | 1,1%           | 29,5% | 30,7%  |                                      |
| No afectación ósea | 10             | 35    | 45     |                                      |
|                    | 11,4%          | 39,8% | 51,1%  |                                      |
| Si                 | 1              | 15    | 16     |                                      |
|                    | 1,1%           | 17,0% | 18,2%  |                                      |
| Total              | 12             | 76    | 88     |                                      |
|                    | 13,6%          | 86,4% | 100,0% |                                      |

De los 7 que presentaron recidiva regional sólo 2 tenían el hueso afecto (Tabla 84).

*Tabla 84. Afectación ósea relacionada con la recidiva regional.*

| Afectación ósea    | Recidiva Regional |       |        |                                      |
|--------------------|-------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                    | Si                | No    | Total  | X <sup>2</sup> y p                   |
| No AP hueso        | 2                 | 25    | 27     | X <sup>2</sup> : 0,564.<br>p: 0,754. |
|                    | 2,3%              | 28,4% | 30,7%  |                                      |
| No afectación ósea | 3                 | 42    | 45     |                                      |
|                    | 3,4%              | 47,7% | 51,1%  |                                      |
| Si                 | 2                 | 14    | 16     |                                      |
|                    | 2,3%              | 15,9% | 18,2%  |                                      |
| Total              | 7                 | 81    | 88     |                                      |
|                    | 8,0%              | 92,0% | 100,0% |                                      |

Solo 1 paciente de los 9 que presentaron metástasis a distancia tuvo el hueso afecto (Tabla 85).

*Tabla 85. Afectación ósea relacionada con las metástasis a distancia.*

| Afectación ósea    | Metástasis a distancia |       |        |                                      |
|--------------------|------------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                    | Si                     | No    | Total  | X <sup>2</sup> y p                   |
| No AP hueso        | 2                      | 25    | 27     | X <sup>2</sup> : 0,982.<br>p: 0,612. |
|                    | 2,3%                   | 28,4% | 30,7%  |                                      |
| No afectación ósea | 6                      | 39    | 45     |                                      |
|                    | 6,8%                   | 44,3% | 51,1%  |                                      |
| Si                 | 1                      | 15    | 16     |                                      |
|                    | 1,1%                   | 17,0% | 18,2%  |                                      |
| Total              | 9                      | 79    | 88     |                                      |
|                    | 10,2%                  | 89,8% | 100,0% |                                      |

• **Adenopatías metastásicas en los vaciamientos.**

De los 60 vaciamientos considerados N0 clínicamente, 17 (28,33 %) presentaron metástasis ocultas. Al realizar la prueba de chi-cuadrado se obtuvo un valor de 12,022 y una  $p$  (0,017) estadísticamente significativa para el grupo N0 y N1 según los valores de los residuos corregidos (Tabla 86). Al observar los pacientes en estadios 0, I y II clínicos, se vio que presentaron metástasis ocultas el 26,92 %.

*Tabla 86. Tabla de contingencia relacionando las adenopatías positivas con el TNM clínico (cN).*

| cTNM: cN     | Adenopatías positivas en vaciamientos cervicales |       |        | X <sup>2</sup> y $p$                         |
|--------------|--------------------------------------------------|-------|--------|----------------------------------------------|
|              | No                                               | Si    | Total  |                                              |
| <b>N0</b>    | 43                                               | 17    | 60     | X <sup>2</sup> : 12,022.<br><br>$p$ : 0,017. |
|              | 50,0%                                            | 19,8% | 69,8%  |                                              |
| Res. Correg. | 2,9                                              | -2,9  |        |                                              |
| <b>N1</b>    | 6                                                | 11    | 17     |                                              |
|              | 7,0%                                             | 12,8% | 19,8%  |                                              |
| Res. Correg. | -2,5                                             | 2,5   |        |                                              |
| <b>N2a</b>   | 1                                                | 0     | 1      |                                              |
|              | 1,2%                                             | 0,0%  | 1,2%   |                                              |
| Res. Correg. | 0,8                                              | -0,8  |        |                                              |
| <b>N2b</b>   | 2                                                | 5     | 7      |                                              |
|              | 2,3%                                             | 5,8%  | 8,1%   |                                              |
| Res. Correg. | -1,9                                             | 1,9   |        |                                              |
| <b>N2c</b>   | 1                                                | 0     | 1      |                                              |
|              | 1,2%                                             | 0,0%  | 1,2%   |                                              |
| Res. Correg. | 0,8                                              | -0,8  |        |                                              |
| <b>Total</b> | 53                                               | 33    | 86     |                                              |
|              | 61,6%                                            | 38,4% | 100,0% |                                              |

• **Rotura capsular o diseminación extracapsular.**

Al asociar la rotura capsular con la progresión de la enfermedad, la recidiva regional y las metástasis a distancia, cabe destacar que solo uno de los pacientes presento progresión de la enfermedad y rotura capsular (Tabla 87).

*Tabla 87. Tabla de contingencia relacionando progresión, recidiva regional y metástasis a distancia con rotura capsular.*

|                                    |    | Rotura Capsular |       |       |                                      |
|------------------------------------|----|-----------------|-------|-------|--------------------------------------|
|                                    |    | No              | Si    | Total | X <sup>2</sup> y p                   |
| <b>Progresión de la enfermedad</b> | No | 23              | 8     | 31    | X <sup>2</sup> : 0,554.<br>p: 0,567. |
|                                    |    | 69,7%           | 24,2% | 93,9% |                                      |
|                                    | Si | 1               | 1     | 2     |                                      |
|                                    |    | 3,0%            | 3,0%  | 6,1%  |                                      |
| <b>Recidiva regional</b>           | No | 21              | 8     | 29    | X <sup>2</sup> : 0,744.<br>p: 0,389. |
|                                    |    | 67,7%           | 25,8% | 93,5% |                                      |
|                                    | Si | 2               | 0     | 2     |                                      |
|                                    |    | 6,5%            | 0,0%  | 6,5%  |                                      |
| <b>Metástasis a distancia</b>      | No | 19              | 8     | 27    | X <sup>2</sup> : 1,597.<br>p: 0,206. |
|                                    |    | 61,3%           | 25,8% | 87,1% |                                      |
|                                    | Si | 4               | 0     | 4     |                                      |
|                                    |    | 12,9%           | 0,0%  | 12,9% |                                      |

• **Grado histológico.**

El grado histológico del tumor no estuvo relacionado ni con las metástasis a distancia ni con las recidivas locales, pero si con las recidivas regionales, principalmente en los grupos clasificados como Gx y G2, obteniendo valores de la chi-cuadrado de 9,381, siendo estadísticamente significativo (p: 0,025).

• **TNM postquirúrgico (tamaño tumoral).**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral postquirúrgico y las recidivas locales, regionales o metástasis a distancia (Tabla 88).

*Tabla 88. Tabla de contingencia relacionando recidiva local, recidiva regional y metástasis a distancia con tamaño tumoral postquirúrgico.*

|                               |       | TNM postquirúrgico. Tamaño tumoral. |       |        |                                      |
|-------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                               |       | T1-2                                | T3-4  | Total  |                                      |
| <b>Recidiva Local</b>         | No    | 58                                  | 18    | 76     | X <sup>2</sup> : 0,10.<br>p: 0,921.  |
|                               |       | 65,9%                               | 20,5% | 86,4%  |                                      |
|                               | Si    | 9                                   | 3     | 12     |                                      |
|                               |       | 10,2%                               | 3,4%  | 13,6%  |                                      |
| <b>Recidiva Regional</b>      | No    | 62                                  | 19    | 81     | X <sup>2</sup> : 0,093.<br>p: 0,761. |
|                               |       | 70,5%                               | 21,6% | 92,0%  |                                      |
|                               | Si    | 5                                   | 2     | 7      |                                      |
|                               |       | 5,7%                                | 2,3%  | 8,0%   |                                      |
| <b>Metástasis a distancia</b> | No    | 60                                  | 19    | 79     | X <sup>2</sup> : 0,015.<br>p: 0,903. |
|                               |       | 68,2%                               | 21,6% | 89,8%  |                                      |
|                               | Si    | 7                                   | 2     | 9      |                                      |
|                               |       | 8,0%                                | 2,3%  | 10,2%  |                                      |
|                               | Total | 67                                  | 21    | 88     |                                      |
|                               |       | 76,1%                               | 23,9% | 100,0% |                                      |

• **Resumen.**

- El 50% de los pacientes con márgenes quirúrgicos afectados presentaron recidivas a nivel local, siendo estadísticamente significativo.
- El RR de presentar una recidiva local con los márgenes afectados fue de 9.
- El 75 % de los pacientes con márgenes quirúrgicos afectados fallecieron por la neoplasia.
- El 50% de los pacientes con infiltración perivascular o perilinfática presentaron metástasis a distancia, con un RR de 14.
- El 50 % de los pacientes que presentaron metástasis a distancia tenían invasión perineural, siendo estadísticamente significativo, con un RR de 13,6.
- La afectación ósea no implicó un aumento en la recidiva local, regional ni en las metástasis a distancia.
- En los cuellos N0 el 28,33 % presentó metástasis ocultas, con una chi-cuadrado de 12,02 y una p (0,017) estadísticamente significativa.
- La diseminación extracapsular en nuestra muestra no estuvo ligada a las recidivas regionales ni a las metástasis a distancia.

### IV.2.5. ESTADIO POSTQUIRÚRGICO.

En la tabla 89 observamos que las recidivas locales y regionales se dieron principalmente en los pacientes clasificados como estadio II y IV, sin encontrar una relación estadística (Tabla 98, 90).

Las metástasis a distancia se encontraron en los pacientes clasificados como estadio I, con 4 de los 9 casos y después en el estadio IV con 3 casos, sin encontrar una asociación estadística (Tabla 91).

La causa de la muerte fue por otras causas y segundos primarios en el estadio I y III, en el estadio II por causa neoplásica, en el IV por causa neoplásica y por complicaciones del tratamiento, no siendo significativa ( $p: 0,069$ ) (Tabla 92).

*Tabla 89. Tabla de contingencia relacionando estadio postquirúrgico con recidiva local.*

| Estadio postquirúrgico | Recidiva Local |       |        | X <sup>2</sup> y p                       |
|------------------------|----------------|-------|--------|------------------------------------------|
|                        | No             | Si    | Total  |                                          |
| I                      | 27             | 2     | 29     | X <sup>2</sup> : 3,538.<br><br>p: 0,316. |
|                        | 30,7%          | 2,3%  | 33,0%  |                                          |
| II                     | 11             | 4     | 15     |                                          |
|                        | 12,5%          | 4,5%  | 17,0%  |                                          |
| III                    | 10             | 1     | 11     |                                          |
|                        | 11,4%          | 1,1%  | 12,5%  |                                          |
| IV                     | 28             | 5     | 33     |                                          |
|                        | 31,8%          | 5,7%  | 37,5%  |                                          |
| Total                  | 76             | 12    | 88     |                                          |
|                        | 86,4%          | 13,6% | 100,0% |                                          |

*Tabla 90. Tabla de contingencia relacionando estadio postquirúrgico con recidiva regional.*

| Estadio postquirúrgico | Recidiva Regional |      |        | X <sup>2</sup> y p                       |
|------------------------|-------------------|------|--------|------------------------------------------|
|                        | No                | Si   | Total  |                                          |
| I                      | 28                | 1    | 29     | X <sup>2</sup> : 3,958.<br><br>p: 0,266. |
|                        | 31,8%             | 1,1% | 33,0%  |                                          |
| II                     | 12                | 3    | 15     |                                          |
|                        | 13,6%             | 3,4% | 17,0%  |                                          |
| III                    | 10                | 1    | 11     |                                          |
|                        | 11,4%             | 1,1% | 12,5%  |                                          |
| IV                     | 31                | 2    | 33     |                                          |
|                        | 35,2%             | 2,3% | 37,5%  |                                          |
| Total                  | 81                | 7    | 88     |                                          |
|                        | 92,0%             | 8,0% | 100,0% |                                          |

*Tabla 91. Tabla de contingencia relacionando estadio postquirúrgico con metástasis a distancia.*

| Estadio postquirúrgico | Metástasis a distancia |       |        | X <sup>2</sup> y p                       |
|------------------------|------------------------|-------|--------|------------------------------------------|
|                        | No                     | Si    | Total  |                                          |
| I                      | 25                     | 4     | 29     | X <sup>2</sup> : 0,671.<br><br>p: 0,880. |
|                        | 28,4%                  | 4,5%  | 33,0%  |                                          |
| II                     | 14                     | 1     | 15     |                                          |
|                        | 15,9%                  | 1,1%  | 17,0%  |                                          |
| III                    | 10                     | 1     | 11     |                                          |
|                        | 11,4%                  | 1,1%  | 12,5%  |                                          |
| IV                     | 30                     | 3     | 33     |                                          |
|                        | 34,1%                  | 3,4%  | 37,5%  |                                          |
| Total                  | 79                     | 9     | 88     |                                          |
|                        | 89,8%                  | 10,2% | 100,0% |                                          |



Tabla 92. Tabla de contingencia relacionando estadio postquirúrgico con la causa del exitus.

| Estadio | Causa del exitus |              |           |             |        | X <sup>2</sup> y p                       |
|---------|------------------|--------------|-----------|-------------|--------|------------------------------------------|
|         | Neopl.           | Complic.tto. | No neopl. | 2° primario | Total  |                                          |
| I       | 2                | 0            | 5         | 4           | 11     | X <sup>2</sup> :<br>15,888.<br>p: 0,069. |
|         | 4,3%             | 0,0%         | 10,6%     | 8,5%        | 23,4%  |                                          |
| II      | 5                | 0            | 3         | 1           | 9      |                                          |
|         | 10,6%            | 0,0%         | 6,4%      | 2,1%        | 19,1%  |                                          |
| III     | 0                | 1            | 3         | 2           | 6      |                                          |
|         | 0,0%             | 2,1%         | 6,4%      | 4,3%        | 12,8%  |                                          |
| IV      | 11               | 4            | 5         | 1           | 21     |                                          |
|         | 23,4%            | 8,5%         | 10,6%     | 2,1%        | 44,7%  |                                          |
| Total   | 18               | 5            | 16        | 8           | 47     |                                          |
|         | 38,3%            | 10,6%        | 34,0%     | 17,0%       | 100,0% |                                          |

#### IV.2.6. TRATAMIENTO COADYUVANTE.

Un 38,8 % de nuestros pacientes recibieron tratamiento con radioterapia sola y un 6,66 % con radio-quimioterapia.

##### • Radioterapia.

El 27,65 % del total de pacientes con márgenes libres recibieron un tratamiento con radioterapia, siendo del 62,85 % y del 75 % para los márgenes próximos y afectos respectivamente. Los valores de la chi-cuadrado fueron de 13,090 con una p (0,001) estadísticamente significativa para los márgenes libres y próximos según los residuos corregidos (Tabla 93).

*Tabla 93. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con márgenes quirúrgicos.*

| Radioterapia postoperatoria | Márgenes quirúrgicos |          |         |        | X <sup>2</sup> , p                    |
|-----------------------------|----------------------|----------|---------|--------|---------------------------------------|
|                             | Libres               | Próximos | Afectos | Total  |                                       |
| Si                          | 13                   | 22       | 6       | 41     | X <sup>2</sup> : 13,090.<br>p: 0,001. |
|                             | 14,4%                | 24,4%    | 6,7%    | 45,6%  |                                       |
| Res.correg.                 | -3,6                 | 2,6      | 1,8     |        |                                       |
| No                          | 34                   | 13       | 2       | 49     |                                       |
|                             | 37,8%                | 14,4%    | 2,2%    | 54,4%  |                                       |
| Res.correg.                 | 3,6                  | -2,6     | -1,8    |        |                                       |
| Total                       | 47                   | 35       | 8       | 90     |                                       |
|                             | 52,2%                | 38,9%    | 8,9%    | 100,0% |                                       |

Todos los pacientes que presentaron invasión perivascular o perilinfática recibieron tratamiento radioterápico, con una p (0,012) estadísticamente significativa (Tabla 94).

*Tabla 94. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con invasión perivascular o perilinfática.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Invasión perilinfática o perivascular |       |        | X <sup>2</sup> , p                                        |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                             |             | Si                                    | No    | Total  |                                                           |
| Si                          | Recuento    | 6                                     | 35    | 41     | X <sup>2</sup> : 6,625.<br>p: 0,010.<br>Fisher:<br>0,012. |
|                             | % del total | 7,2%                                  | 42,2% | 49,4%  |                                                           |
| No                          | Recuento    | 0                                     | 42    | 42     |                                                           |
|                             | % del total | 0,0%                                  | 50,6% | 50,6%  |                                                           |
| Total                       | Recuento    | 6                                     | 77    | 83     |                                                           |
|                             | % del total | 7,2%                                  | 92,8% | 100,0% |                                                           |

Siete de los 9 pacientes que presentaron invasión perineural recibieron tratamiento con radioterapia, los 2 que no la recibieron fallecieron en el estudio (Tabla 95).

Tabla 95. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con invasión perineural.

| Radioterapia postoperatoria |             | Invasión perineural |       |        |                                                                                                 |
|-----------------------------|-------------|---------------------|-------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |             | Si                  | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p, RR                                                                          |
| Si                          | Recuento    | 7                   | 34    | 41     | X <sup>2</sup> : 3,253.<br>p: 0,071.<br>Fisher: 0,088.<br>RR: 4,118.<br>IC95%:<br>0,801-21,156. |
|                             | % del total | 8,4%                | 41,0% | 49,4%  |                                                                                                 |
| No                          | Recuento    | 2                   | 40    | 42     |                                                                                                 |
|                             | % del total | 2,4%                | 48,2% | 50,6%  |                                                                                                 |
| Total                       | Recuento    | 9                   | 74    | 83     |                                                                                                 |
|                             | % del total | 10,8%               | 89,2% | 100,0% |                                                                                                 |

Del grupo de pacientes que presentó infiltración del hueso por la neoplasia, el 85,71 % recibieron radioterapia (12 de 16 pacientes) (Tabla 96).

Tabla 96. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con afectación ósea.

| Radioterapia postoperatoria | Afectación ósea |       |       |        | X <sup>2</sup> , p                    |
|-----------------------------|-----------------|-------|-------|--------|---------------------------------------|
|                             | No AP Hueso     | No    | Si    | Total  |                                       |
| Si                          | 6               | 23    | 12    | 41     | X <sup>2</sup> : 11,736.<br>p: 0,003. |
|                             | 6,7%            | 25,6% | 13,3% | 45,6%  |                                       |
| Res.correg.                 | -2,9            | 0,7   | 2,6   |        |                                       |
| No                          | 21              | 24    | 4     | 49     |                                       |
|                             | 23,3%           | 26,7% | 4,4%  | 54,4%  |                                       |
| Res.correg.                 | 2,9             | -0,7  | -2,6  |        |                                       |
| Total                       | 27              | 47    | 16    | 90     |                                       |
|                             | 30,0%           | 52,2% | 17,8% | 100,0% |                                       |

En los pacientes que presentaron afectación de los ganglios linfáticos por el carcinoma sólo el 69,69 % (23 de 33 pacientes) recibieron tratamiento con radioterapia. Tres pacientes con adenopatías positivas fallecieron por

complicaciones postquirúrgicas por lo que no pudieron ser tratados con radioterapia (Tabla 97).

*Tabla 97. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con adenopatías positivas tras el vaciamiento cervical.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Adenopatías cervicales positivas tras vaciamiento |       |        |                                                                                                             |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------------------|-------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |             | Si                                                | No    | Total  | $X^2, p, RR$                                                                                                |
| Si                          | Recuento    | 23                                                | 18    | 41     | $X^2: 10,411.$<br>$p: 0,001.$<br><i>Fisher:</i><br>$0,002.$<br>$RR: 4,472.$<br>$IC95\%:$<br>$1,756-11,392.$ |
|                             | % del total | 26,7%                                             | 20,9% | 47,7%  |                                                                                                             |
| No                          | Recuento    | 10                                                | 35    | 45     |                                                                                                             |
|                             | % del total | 11,6%                                             | 40,7% | 52,3%  |                                                                                                             |
| Total                       | Recuento    | 33                                                | 53    | 86     |                                                                                                             |
|                             | % del total | 38,4%                                             | 61,6% | 100,0% |                                                                                                             |

Con respecto a los pacientes que presentaron infiltración de las adenopatías y además rotura capsular de las mismas, 8 de 9 recibieron tratamiento con radioterapia postoperatoria (Tabla 98).

*Tabla 98. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con adenopatías positivas tras el vaciamiento cervical.*

| Radioterapia postoperatoria | Rotura capsular |       |       |        | $X^2, p$                      |
|-----------------------------|-----------------|-------|-------|--------|-------------------------------|
|                             | No metástasis   | No    | Si    | Total  |                               |
| Si                          | 19              | 14    | 8     | 41     | $X^2: 11,110.$<br>$p: 0,004.$ |
|                             | 22,1%           | 16,3% | 9,3%  | 47,7%  |                               |
| No                          | 35              | 9     | 1     | 45     |                               |
|                             | 40,7%           | 10,5% | 1,2%  | 52,3%  |                               |
| Total                       | 54              | 23    | 9     | 86     |                               |
|                             | 62,8%           | 26,7% | 10,5% | 100,0% |                               |

De los 9 pacientes que fueron clasificados como Gx, 8 no fueron tratados con radioterapia. El 60,46 % de los pacientes que estaban clasificados como G2 recibieron tratamiento con radioterapia (Tabla 99).

*Tabla 99. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con el grado histológico final del paciente.*

| Radioterapia postoperatoria | Grado histológico final del paciente |       |       |      |        | $X^2, p$                     |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------|-------|------|--------|------------------------------|
|                             | Gx                                   | G1    | G2    | G3   | Total  |                              |
| Si                          | 1                                    | 13    | 26    | 1    | 41     | $X^2: 9,338.$<br>$p: 0,025.$ |
|                             | 1,1%                                 | 14,4% | 28,9% | 1,1% | 45,6%  |                              |
| Res.correg.                 | -2,2                                 | -1,3  | 2,7   | -0,4 |        |                              |
| No                          | 8                                    | 22    | 17    | 2    | 49     |                              |
|                             | 8,9%                                 | 24,4% | 18,9% | 2,2% | 54,4%  |                              |
| Res.correg.                 | 2,2                                  | 1,3   | -2,7  | 0,4  |        |                              |
| Total                       | 9                                    | 35    | 43    | 3    | 90     |                              |
|                             | 10,0%                                | 38,9% | 47,8% | 3,3% | 100,0% |                              |

El 68,08 % de los pacientes en estadios avanzados fueron tratados con radioterapia postoperatoria, siendo estadísticamente significativo (Tabla 100).

*Tabla 100. Tabla de contingencia relacionando radioterapia postoperatoria con el estadio postquirúrgico agrupado.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Estadio postquirúrgico agrupado |          |        | $X^2, p$                                                    |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------|----------|--------|-------------------------------------------------------------|
|                             |             | I y II                          | III y IV | Total  |                                                             |
| Si                          | Recuento    | 9                               | 32       | 41     | $X^2: 20,132.$<br>$p: 0,000.$<br><i>Fisher:</i><br>$0,000.$ |
|                             | % del total | 10,0%                           | 35,6%    | 45,6%  |                                                             |
| No                          | Recuento    | 34                              | 15       | 49     |                                                             |
|                             | % del total | 37,8%                           | 16,7%    | 54,4%  |                                                             |
| Total                       | Recuento    | 43                              | 47       | 90     |                                                             |
|                             | % del total | 47,8%                           | 52,2%    | 100,0% |                                                             |

De los 39 pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria 6 sufrieron recidivas locales, 5 recidivas regionales y otros 5 metástasis a distancia (Tabla 101-103).

*Tabla 101. Tabla de contingencia relacionando recidiva local con radioterapia postoperatoria.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Recidiva local |       |        |                                                           |
|-----------------------------|-------------|----------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                             |             | Si             | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p                                        |
| Si                          | Recuento    | 6              | 33    | 39     | X <sup>2</sup> : 0,182.<br>p: 0,670.<br>Fisher:<br>0,759. |
|                             | % del total | 6,8%           | 37,5% | 44,3%  |                                                           |
| No                          | Recuento    | 6              | 43    | 49     |                                                           |
|                             | % del total | 6,8%           | 48,9% | 55,7%  |                                                           |
| Total                       | Recuento    | 12             | 76    | 88     |                                                           |
|                             | % del total | 13,6%          | 86,4% | 100,0% |                                                           |

*Tabla 102. Tabla de contingencia relacionando recidiva regional con radioterapia postoperatoria.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Recidiva Regional |       |        |                                                           |
|-----------------------------|-------------|-------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                             |             | Si                | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p                                        |
| Si                          | Recuento    | 5                 | 34    | 39     | X <sup>2</sup> : 2,265.<br>p: 0,132.<br>Fisher:<br>0,234. |
|                             | % del total | 5,7%              | 38,6% | 44,3%  |                                                           |
| No                          | Recuento    | 2                 | 47    | 49     |                                                           |
|                             | % del total | 2,3%              | 53,4% | 55,7%  |                                                           |
| Total                       | Recuento    | 7                 | 81    | 88     |                                                           |
|                             | % del total | 8,0%              | 92,0% | 100,0% |                                                           |

*Tabla 103. Tabla de contingencia relacionando metástasis a distancia con radioterapia postoperatoria.*

| Radioterapia postoperatoria |             | Metástasis a distancia |       |        | X <sup>2</sup> , <i>p</i>                                         |
|-----------------------------|-------------|------------------------|-------|--------|-------------------------------------------------------------------|
|                             |             | Si                     | No    | Total  |                                                                   |
| Si                          | Recuento    | 5                      | 34    | 39     | X <sup>2</sup> : 0,513.<br><i>p</i> : 0,474.<br>Fisher:<br>0,502. |
|                             | % del total | 5,7%                   | 38,6% | 44,3%  |                                                                   |
| No                          | Recuento    | 4                      | 45    | 49     |                                                                   |
|                             | % del total | 4,5%                   | 51,1% | 55,7%  |                                                                   |
| Total                       | Recuento    | 9                      | 79    | 88     |                                                                   |
|                             | % del total | 10,2%                  | 89,8% | 100,0% |                                                                   |

- **Quimioterapia.**

La quimioterapia fue aplicada a 6 pacientes que se encontraban en estadios avanzados (Tabla 104).

*Tabla 104. Tabla de contingencia relacionando el estadio postquirúrgico agrupado con quimioterapia postoperatoria.*

| Quimioterapia postoperatoria |             | Estadio postquirúrgico agrupado |          |        | X <sup>2</sup> , <i>p</i>                                         |
|------------------------------|-------------|---------------------------------|----------|--------|-------------------------------------------------------------------|
|                              |             | I y II                          | III y IV | Total  |                                                                   |
| Si                           | Recuento    | 0                               | 6        | 6      | X <sup>2</sup> : 5,881.<br><i>p</i> : 0,015.<br>Fisher:<br>0,027. |
|                              | % del total | 0,0%                            | 6,7%     | 6,7%   |                                                                   |
| No                           | Recuento    | 43                              | 41       | 84     |                                                                   |
|                              | % del total | 47,8%                           | 45,6%    | 93,3%  |                                                                   |
| Total                        | Recuento    | 43                              | 47       | 90     |                                                                   |
|                              | % del total | 47,8%                           | 52,2%    | 100,0% |                                                                   |

Ninguno de los pacientes que fueron tratados con quimioterapia postoperatoria sufrieron una recidiva local o regional y solo uno si presentó una metástasis a distancia (Tabla 105-107).

*Tabla 105. Tabla de contingencia relacionando recidiva local con quimioterapia postoperatoria.*

| Quimioterapia postoperatoria |             | Recidiva local |       |        |                                                           |
|------------------------------|-------------|----------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                              |             | Si             | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p                                        |
| Si                           | Recuento    | 0              | 5     | 5      | X <sup>2</sup> : 0,837.<br>p: 0,360.<br>Fisher:<br>1,000. |
|                              | % del total | 0,0%           | 5,7%  | 5,7%   |                                                           |
| No                           | Recuento    | 12             | 71    | 83     |                                                           |
|                              | % del total | 13,6%          | 80,7% | 94,3%  |                                                           |
| Total                        | Recuento    | 12             | 76    | 88     |                                                           |
|                              | % del total | 13,6%          | 86,4% | 100,0% |                                                           |

*Tabla 106. Tabla de contingencia relacionando recidiva regional con quimioterapia postoperatoria.*

| Quimioterapia postoperatoria |             | Recidiva Regional |       |        |                                                           |
|------------------------------|-------------|-------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                              |             | Si                | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p                                        |
| Si                           | Recuento    | 0                 | 5     | 5      | X <sup>2</sup> : 0,458.<br>p: 0,498.<br>Fisher:<br>1,000. |
|                              | % del total | 0,0%              | 5,7%  | 5,7%   |                                                           |
| No                           | Recuento    | 7                 | 76    | 83     |                                                           |
|                              | % del total | 8,0%              | 86,4% | 94,3%  |                                                           |
| Total                        | Recuento    | 7                 | 81    | 88     |                                                           |
|                              | % del total | 8,0%              | 92,0% | 100,0% |                                                           |



Tabla 107. Tabla de contingencia relacionando metástasis a distancia con quimioterapia postoperatoria.

| Quimioterapia postoperatoria |             | Metástasis a distancia |       |        |                                                           |
|------------------------------|-------------|------------------------|-------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                              |             | Si                     | No    | Total  | X <sup>2</sup> , p                                        |
| Si                           | Recuento    | 1                      | 4     | 5      | X <sup>2</sup> : 0,551.<br>p: 0,458.<br>Fisher:<br>0,425. |
|                              | % del total | 1,1%                   | 4,5%  | 5,7%   |                                                           |
| No                           | Recuento    | 8                      | 75    | 83     |                                                           |
|                              | % del total | 9,1%                   | 85,2% | 94,3%  |                                                           |
| Total                        | Recuento    | 9                      | 79    | 88     |                                                           |
|                              | % del total | 10,2%                  | 89,8% | 100,0% |                                                           |

#### • Resumen.

- Todos los pacientes con invasión perivascular o perilinfática fueron tratados con radioterapia postoperatoria.
- El 85,71 % de los pacientes que tenían afectado el hueso por la neoplasia recibieron tratamiento con radioterapia.
- El 69,69 % de los pacientes con afectación cervical fue tratado con radioterapia postoperatoria.
- Un 15,38 % de los pacientes que fueron tratados con radioterapia presentaron una recidiva local.
- Un 12,82 % de los pacientes que fueron tratados con radioterapia presentaron una recidiva regional, los mismos resultados se observaron para las metástasis a distancia.
- La quimioterapia se utilizó para pacientes en estadios avanzados.
- Solo un paciente presentó una metástasis a distancia de los que fueron tratados con quimioterapia.

## IV.2.7. EVOLUCIÓN:

### • Recidiva local.

Las recidivas locales se dieron en 4 pacientes de 39 clasificados como T1, en 5 de 27 clasificados como T2, en 2 de 6 clasificados como T3 y en 1 de 15 clasificado como T4.

El 100% de los pacientes que sufrieron una recidiva local habían fallecido al concluir el estudio.

La chi-cuadrado fue de 13,227 con una  $p$  (0,004) estadísticamente significativa, al realizar los residuos corregidos se observó que eran significativos para el grupo de los vivos sin enfermedad neoplásica y para el grupo de los fallecidos (Tabla 108).

*Tabla 108. Tabla de contingencia relacionando el estatus con la recidiva local.*

| Estatus                               | Recidiva local |       |        | $X^2, p$                      |
|---------------------------------------|----------------|-------|--------|-------------------------------|
|                                       | Si             | No    | Total  |                               |
| <b>Vivo sin enfermedad neoplásica</b> | 0              | 35    | 35     | $X^2: 13,227.$<br>$p: 0,004.$ |
|                                       | 0,0%           | 39,8% | 39,8%  |                               |
| Res.correg.                           | -3,0           | 3,0   |        |                               |
| <b>Vivo con enfermedad neoplásica</b> | 0              | 4     | 4      |                               |
|                                       | 0,0%           | 4,5%  | 4,5%   |                               |
| Res.correg.                           | -0,8           | 0,8   |        |                               |
| <b>Exitus</b>                         | 12             | 33    | 45     |                               |
|                                       | 13,6%          | 37,5% | 51,1%  |                               |
| Res.correg.                           | 3,6            | -3,6  |        |                               |
| <b>Perdido de vista</b>               | 0              | 4     | 4      |                               |
|                                       | 0,0%           | 4,5%  | 4,5%   |                               |
| Res.correg.                           | -0,8           | 0,8   |        |                               |
| <b>Total</b>                          | 12             | 76    | 88     |                               |
|                                       | 13,6%          | 86,4% | 100,0% |                               |

De ese 100 % que había fallecido, en 9 pacientes fue por causa del tumor primario, en otro paciente fue por un segundo tumor primario y en los últimos 2 fue por causa no neoplásica (Tabla 109).

La chi-cuadrado fue de 11,442 con una  $p$  (0,01) estadísticamente significativa, al realizar los residuos corregidos se observó que la relación es significativa por el fallecimiento debido a la neoplasia (Tabla 109).

*Tabla 109. Tabla de contingencia relacionando el la causa del exitus con la recidiva local.*

| Causa del exitus                      | Recidiva local |       |        | $X^2, p$                     |
|---------------------------------------|----------------|-------|--------|------------------------------|
|                                       | Si             | No    | Total  |                              |
| <b>Neoplásica</b>                     | 9              | 7     | 16     | $X^2: 11,442.$<br>$p: 0,010$ |
|                                       | 20,0%          | 15,6% | 35,6%  |                              |
| Res.correg.                           | 3,3            | -3,3  |        |                              |
| <b>Complicaciones del tratamiento</b> | 0              | 5     | 5      |                              |
|                                       | 0,0%           | 11,1% | 11,1%  |                              |
| Res.correg.                           | -1,4           | 1,4   |        |                              |
| <b>No neoplásica</b>                  | 2              | 14    | 16     |                              |
|                                       | 4,4%           | 31,1% | 35,6%  |                              |
| Res.correg.                           | -1,6           | 1,6   |        |                              |
| <b>Neo Otro Tumor distinto</b>        | 1              | 7     | 8      |                              |
|                                       | 2,2%           | 15,6% | 17,8%  |                              |
| Res.correg.                           | -1,0           | 1,0   |        |                              |
| <b>Total</b>                          | 12             | 33    | 45     |                              |
|                                       | 26,7%          | 73,3% | 100,0% |                              |

• **Recidiva regional.**

Las recidivas regionales se produjeron en 5 pacientes de 57 clasificados como N0, en 2 de 12 clasificados como N1 y en ninguno de los 19 pacientes clasificados como N2.

En cuanto a la relación con el tamaño tumoral postquirúrgico, se observaron recidivas regionales en 1 paciente clasificado como T1, en 4 clasificados como T2 y en 2 clasificados como T4.

De los 7 pacientes que presentaron una recidiva regional, 6 fallecieron durante el estudio. La causa del fallecimiento fue en 4 por el cáncer y en otros 2 por segundos tumores primarios (Tabla 110, 111).

*Tabla 110. Tabla de contingencia relacionando el estatus con la recidiva regional.*

| Estatus                        | Recidiva Regional |      |        | X <sup>2</sup> , p                   |
|--------------------------------|-------------------|------|--------|--------------------------------------|
|                                | No                | Si   | Total  |                                      |
| Vivo sin enfermedad Neoplásica | 35                | 0    | 35     | X <sup>2</sup> : 6,736.<br>p: 0,081. |
|                                | 39,8%             | 0,0% | 39,8%  |                                      |
| Vivo con enfermedad neoplásica | 4                 | 0    | 4      |                                      |
|                                | 4,5%              | 0,0% | 4,5%   |                                      |
| Exitus                         | 39                | 6    | 45     |                                      |
|                                | 44,3%             | 6,8% | 51,1%  |                                      |
| Perdido de vista               | 3                 | 1    | 4      |                                      |
|                                | 3,4%              | 1,1% | 4,5%   |                                      |
| Total                          | 81                | 7    | 88     |                                      |
|                                | 92,0%             | 8,0% | 100,0% |                                      |

Tabla 111. Tabla de contingencia relacionando la causa del exitus con la recidiva regional.

| Causa del exitus               | Recidiva Regional |       |        | X <sup>2</sup> , p                   |
|--------------------------------|-------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                                | No                | Si    | Total  |                                      |
| Neoplásica                     | 12                | 4     | 16     | X <sup>2</sup> : 6,058.<br>p: 0,109. |
|                                | 26,7%             | 8,9%  | 35,6%  |                                      |
| Complicaciones del tratamiento | 5                 | 0     | 5      |                                      |
|                                | 11,1%             | 0,0%  | 11,1%  |                                      |
| No neoplásica                  | 16                | 0     | 16     |                                      |
|                                | 35,6%             | 0,0%  | 35,6%  |                                      |
| Neo Otro Tumor distinto        | 6                 | 2     | 8      |                                      |
|                                | 13,3%             | 4,4%  | 17,8%  |                                      |
| Total                          | 39                | 6     | 45     |                                      |
|                                | 86,7%             | 13,3% | 100,0% |                                      |

• **Metástasis a distancia.**

Las metástasis a distancia se dieron en pacientes con tumores pequeños, observando un caso en un paciente clasificado como Tis, 3 en T1, 3 en T2, un T3 y un T4. El Chi cuadrado fue de 9,552, con una p (0,049) estadísticamente significativa.

La mayoría de pacientes que tuvieron metástasis a distancia estaban clasificados como N0 (5 de 57), seguidos por los clasificados como N1 (2 de 12) y N2 (2 de 19).

Dos pacientes tuvieron recidivas locales y otros 2 regionales de los pacientes con metástasis a distancia.

De los pacientes que presentaron metástasis a distancia al finalizar el estudio, uno estaba vivo con enfermedad neoplásica y el resto habían fallecido. En 5 fue por causa del tumor y en 3 por segundas neoplasias (Tabla 112, 113).

*Tabla 112. Tabla de contingencia relacionando el estatus con las metástasis a distancia.*

| Estatus                               | Metástasis a distancia |       |        | X <sup>2</sup> , p                  |
|---------------------------------------|------------------------|-------|--------|-------------------------------------|
|                                       | Si                     | No    | Total  |                                     |
| <b>Vivo sin enfermedad Neoplásica</b> | 0                      | 35    | 35     | X <sup>2</sup> :8,188.<br>p: 0,042. |
|                                       | 0,0%                   | 39,8% | 39,8%  |                                     |
| Res.correg.                           | -2,6                   | 2,6   |        |                                     |
| <b>Vivo con enfermedad neoplásica</b> | 1                      | 3     | 4      |                                     |
|                                       | 1,1%                   | 3,4%  | 4,5%   |                                     |
| Res.correg.                           | 1,0                    | -1,0  |        |                                     |
| <b>Exitus</b>                         | 8                      | 37    | 45     |                                     |
|                                       | 9,1%                   | 42,0% | 51,1%  |                                     |
| Res.correg.                           | 2,4                    | -2,4  |        |                                     |
| <b>Perdido de vista</b>               | 0                      | 4     | 4      |                                     |
|                                       | 0,0%                   | 4,5%  | 4,5%   |                                     |
| Res.correg.                           | -0,7                   | 0,7   |        |                                     |
| <b>Total</b>                          | 9                      | 79    | 88     |                                     |
|                                       | 10,2%                  | 89,8% | 100,0% |                                     |

Tabla 113. Tabla de contingencia relacionando causa del exitus con metástasis a distancia.

| Causa del exitus                      | Metástasis a distancia |       |        | X <sup>2</sup> , p                   |
|---------------------------------------|------------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                                       | Si                     | No    | Total  |                                      |
| <b>Neoplásica</b>                     | 5                      | 11    | 16     | X <sup>2</sup> : 8,656.<br>p: 0,034. |
|                                       | 11,1%                  | 24,4% | 35,6%  |                                      |
| Res.correg.                           | 1,8                    | -1,8  |        |                                      |
| <b>Complicaciones del tratamiento</b> | 0                      | 5     | 5      |                                      |
|                                       | 0,0%                   | 11,1% | 11,1%  |                                      |
| Res.correg.                           | -1,1                   | 1,1   |        |                                      |
| <b>No neoplásica</b>                  | 0                      | 16    | 16     |                                      |
|                                       | 0,0%                   | 35,6% | 35,6%  |                                      |
| Res.correg.                           | -2,3                   | 2,3   |        |                                      |
| <b>Neo Otro Tumor distinto</b>        | 3                      | 5     | 8      |                                      |
|                                       | 6,7%                   | 11,1% | 17,8%  |                                      |
| Res.correg.                           | 1,6                    | -1,6  |        |                                      |
| <b>Total</b>                          | 8                      | 37    | 45     |                                      |
|                                       | 17,8%                  | 82,2% | 100,0% |                                      |

#### • Segundos tumores.

Los segundos tumores primarios se observaron en pacientes con tamaños tumorales pequeños (Tis: 1 pacientes, T1: 5 pacientes, T2: 5 pacientes, T3: 0 pacientes, T4: 1 paciente) y sin afectación cervical por el tumor ( N0: 7 pacientes, N1: 3 pacientes, N2: 2 pacientes).

Según el estadio postquirúrgico, se observaron segundos primarios en 5 pacientes de 29 en estadio I, en 1 paciente de 15 en estadio II, en 3 pacientes de 11 en estadio III y en otros 3 de 33 en estadio IV.

De los 12 pacientes que presentaron segundos tumores primarios, 8 habían fallecido (Tabla 114).

*Tabla 114. Tabla de contingencia relacionando el estatus con segundos tumores.*

| Estatus                               | Segundos primarios |       |        | X <sup>2</sup> , p                        |
|---------------------------------------|--------------------|-------|--------|-------------------------------------------|
|                                       | Si                 | No    | Total  |                                           |
| <b>Vivo sin enfermedad Neoplásica</b> | 1                  | 34    | 35     | X <sup>2</sup> : 17,530.<br><br>p: 0,001. |
|                                       | 1,1%               | 38,6% | 39,8%  |                                           |
| Res.correg.                           | -2,4               | 2,4   |        |                                           |
| <b>Vivo con enfermedad neoplásica</b> | 3                  | 1     | 4      |                                           |
|                                       | 3,4%               | 1,1%  | 4,5%   |                                           |
| Res.correg.                           | 3,7                | -3,7  |        |                                           |
| <b>Exitus</b>                         | 8                  | 37    | 45     |                                           |
|                                       | 9,1%               | 42,0% | 51,1%  |                                           |
| Res.correg.                           | 1,2                | -1,2  |        |                                           |
| <b>Perdido de vista</b>               | 0                  | 4     | 4      |                                           |
|                                       | 0,0%               | 4,5%  | 4,5%   |                                           |
| Res.correg.                           | -0,8               | 0,8   |        |                                           |
| <b>Total</b>                          | 12                 | 76    | 88     |                                           |
|                                       | 13,6%              | 86,4% | 100,0% |                                           |

De esos 8, todos fallecieron por sus segundas neoplasias. La chi-cuadrado fue de 8,656 con una p (0,034) estadísticamente significativa. (Tabla 115).



Tabla 115. Tabla de contingencia relacionando causa del exitus con segundos tumores.

| Causa del exitus                      | Segundos primarios |       |        | X <sup>2</sup> , p                   |
|---------------------------------------|--------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|                                       | Si                 | No    | Total  |                                      |
| <b>Neoplásica</b>                     | 0                  | 16    | 16     | X <sup>2</sup> : 8,656.<br>p: 0,034. |
|                                       | 0,0%               | 35,6% | 35,6%  |                                      |
| Res.correg.                           | -2,3               | 2,3   |        |                                      |
| <b>Complicaciones del tratamiento</b> | 0                  | 5     | 5      |                                      |
|                                       | 0,0%               | 11,1% | 11,1%  |                                      |
| Res.correg.                           | -1,1               | 1,1   |        |                                      |
| <b>No neoplásica</b>                  | 0                  | 16    | 16     |                                      |
|                                       | 0,0%               | 35,6% | 35,6%  |                                      |
| Res.correg.                           | -2,3               | 2,3   |        |                                      |
| <b>Neo Otro Tumor distinto</b>        | 8                  | 0     | 8      |                                      |
|                                       | 17,8%              | 0,0%  | 17,8%  |                                      |
| Res.correg.                           | 6,7                | -6,7  |        |                                      |
| <b>Total</b>                          | 8                  | 37    | 45     |                                      |
|                                       | 17,8%              | 82,2% | 100,0% |                                      |

#### • Resumen.

- El 75 % de los pacientes que presentaron una recidiva local fallecieron antes de finalizar el estudio por causa de la neoplasia. Se obtuvo una p (0,001) estadísticamente significativa.

- El 57,14% de los pacientes con recidivas regionales fallecieron por causa de la neoplasia y el 28,57% por segundos tumores primarios.

- Un 55,55% de los pacientes que presentaron metástasis a distancia fallecieron por causa tumoral y el 33,33% por segundas neoplasias.

- El 66,66% de los pacientes con segundas neoplasias habían fallecido al acabar el estudio.

## IV.2.8. ESTATUS.

De los 18 pacientes que presentaron recidivas locorregionales, 17 fallecieron y 1 desapareció del estudio. Doce de los 17 fallecieron por causa neoplásica (70,58%).

Si incluimos los pacientes que tuvieron recidivas locorregionales y metástasis a distancia, obtenemos 23 pacientes. Uno fue perdido de vista, otro continuaba vivo con enfermedad neoplásica y 21 habían fallecido, 15 de ellos por causa neoplásica.

Al agrupar los pacientes que presentaron recidiva local, regional, metástasis a distancia o progresión de la enfermedad, se observó que 23 de 25 habían fallecido. La chi-cuadrado fue de 23,980 con una  $p$  (0,000) estadísticamente significativa (Tabla 116).

*Tabla 116. Tabla de contingencia relacionando el estatus progresión o recidivas.*

| Estatus                               | R.L. + R.R. + M.D. + P.E. |       |        | $X^2, p$                      |
|---------------------------------------|---------------------------|-------|--------|-------------------------------|
|                                       | Si                        | No    | Total  |                               |
| <b>Vivo sin enfermedad Neoplásica</b> | 0                         | 35    | 35     | $X^2: 23,980.$<br>$p: 0,000.$ |
|                                       | 0,0%                      | 38,9% | 38,9%  |                               |
| Res.correg.                           | -4,7                      | 4,7   |        |                               |
| <b>Vivo con enfermedad neoplásica</b> | 1                         | 3     | 4      |                               |
|                                       | 1,1%                      | 3,3%  | 4,4%   |                               |
| Res.correg.                           | -0,1                      | 0,1   |        |                               |
| <b>Exitus</b>                         | 23                        | 24    | 47     |                               |
|                                       | 25,6%                     | 26,7% | 52,2%  |                               |
| Res.correg.                           | 4,7                       | -4,7  |        |                               |
| <b>Perdido de vista</b>               | 1                         | 3     | 4      |                               |
|                                       | 1,1%                      | 3,3%  | 4,4%   |                               |
| Res.correg.                           | -0,1                      | 0,1   |        |                               |
| <b>Total</b>                          | 25                        | 65    | 90     |                               |
|                                       | 27,8%                     | 72,2% | 100,0% |                               |

La causa del fallecimiento fue en 17 pacientes neoplásica, en 2 no neoplásica y en otros 4 por segundos tumores primarios. La chi-cuadrado fue de 28,2214 con una  $p$  (0,000) estadísticamente significativa (Tabla 117).

Al añadir los segundos tumores primarios, tenemos 33 pacientes, 1 de los cuales continuaba vivo al finalizar el estudio, 4 estaban vivos con enfermedad neoplásica, 27 habían fallecido y 1 había desaparecido del estudio. De los 27, 8 habían fallecido por un segundo tumor primario, 2 por causa no neoplásica y 17 por causa neoplásica.

*Tabla 117. Tabla de contingencia relacionando la causa del exitus con la agrupación de los pacientes que presentaron recidiva local, regional, metástasis a distancia o progresión de la enfermedad.*

| Causa del exitus                      | RL + RR + MD + PE |       |        | $X^2, p$                      |
|---------------------------------------|-------------------|-------|--------|-------------------------------|
|                                       | Si                | No    | Total  |                               |
| <b>Neoplásica</b>                     | 17                | 1     | 18     | $X^2: 28,214.$<br>$p: 0,000.$ |
|                                       | 36,2%             | 2,1%  | 38,3%  |                               |
| Res.correg.                           | 4,9               | -4,9  |        |                               |
| <b>Complicaciones del tratamiento</b> | 0                 | 5     | 5      |                               |
|                                       | 0,0%              | 10,6% | 10,6%  |                               |
| Res.correg.                           | -2,3              | 2,3   |        |                               |
| <b>No neoplásica</b>                  | 2                 | 14    | 16     |                               |
|                                       | 4,3%              | 29,8% | 34,0%  |                               |
| Res.correg.                           | -3,6              | 3,6   |        |                               |
| <b>Neo Otro Tumor distinto</b>        | 4                 | 4     | 8      |                               |
|                                       | 8,5%              | 8,5%  | 17,0%  |                               |
| Res.correg.                           | 0,1               | -0,1  |        |                               |
| <b>Total</b>                          | 23                | 24    | 47     |                               |
|                                       | 48,9%             | 51,1% | 100,0% |                               |

Al relacionar los pacientes que fallecieron por la neoplasia con la invasión perineural observamos un RR de 6,706 ( IC95 %: 1,514-29,695) (Tabla 118).

*Tabla 118. Tabla de contingencia relacionando estado del paciente con invasión perineural.*

| Invasión perineural | Estado del paciente |       |        |                                        |
|---------------------|---------------------|-------|--------|----------------------------------------|
|                     | Fallecido           | Vivo  | Total  | RR, IC95%                              |
| Si                  | 6                   | 3     | 9      | RR: 6,706.<br>IC95 %:<br>1,514-29,695. |
|                     | 7,2%                | 3,6%  | 10,8%  |                                        |
| No                  | 17                  | 57    | 74     |                                        |
|                     | 20,5%               | 68,7% | 89,2%  |                                        |
| Total               | 23                  | 60    | 83     |                                        |
|                     | 27,7%               | 72,3% | 100,0% |                                        |

Cuando está afectado el músculo estriado el RR de fallecer aumenta 3,429 veces (Tabla 119).

*Tabla 119. Tabla de contingencia relacionando estado del paciente con la afectación del músculo estriado.*

| Afectación del músculo estriado | Estado del paciente |       |        |                                       |
|---------------------------------|---------------------|-------|--------|---------------------------------------|
|                                 | Fallecido           | Vivo  | Total  | RR, IC95%                             |
| Si                              | 16                  | 24    | 40     | RR: 3,429.<br>IC95 %:<br>1,227-9,579. |
|                                 | 19,3%               | 28,9% | 48,2%  |                                       |
| No                              | 7                   | 36    | 43     |                                       |
|                                 | 8,4%                | 43,4% | 51,8%  |                                       |
| Total                           | 23                  | 60    | 83     |                                       |
|                                 | 27,7%               | 72,3% | 100,0% |                                       |

## IV.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

### IV.3.1. Supervivencia.

La supervivencia global al año fue del 93,2 % (error típico (ET) de 0,027), a los tres años fue del 71,3 % (ET: 0,050), y a los cinco años fue del 57,9 % (ET: 0,056). La media de supervivencia global estimada fue de 91,884 meses, con un error típico de 8,137 y el intervalo de confianza al 95 % de 75,934-107,833 (Figura 61).

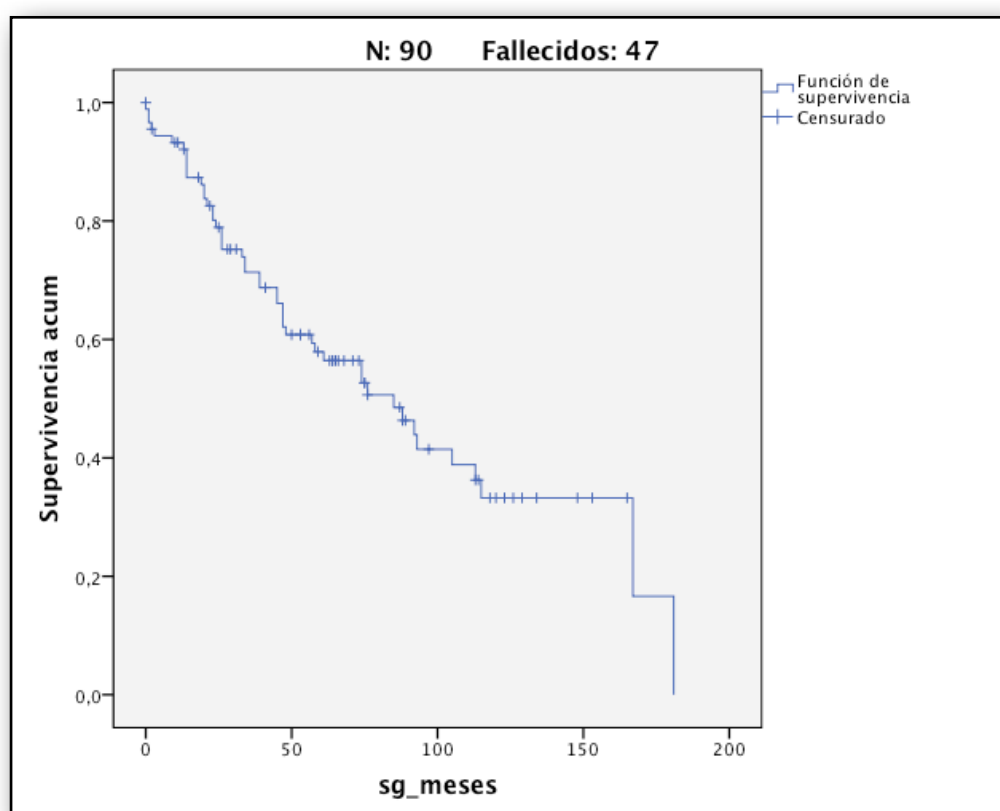
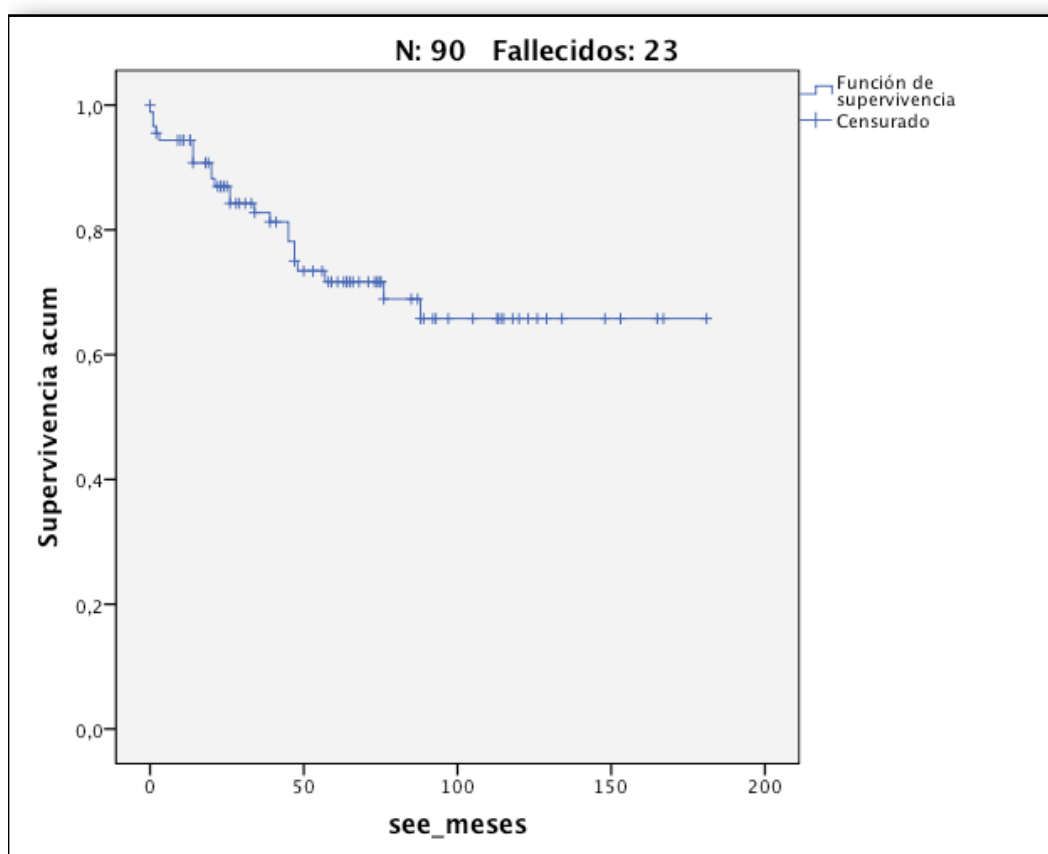


Figura 61. Supervivencia global.

La supervivencia específica por enfermedad (considerando a los muertos por el tumor o por las complicaciones del mismo) al año fue del 94,4 % (ET: 0,024), a los tres años fue del 82,8 % (ET: 0,42), a los 5 años del 71,7 % (ET: 0,054) y a los 10 años del 65,8 % (ET: 0,063).

La media de supervivencia específica por enfermedad fue de 131,710 meses con un error típico de 8,660, un intervalo de confianza al 95 % de 114,737-148,684.



*Figura 62. Supervivencia específica por enfermedad.*

Para calcular la supervivencia libre de enfermedad se consideró la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recidiva locorregional o metástasis a distancia.

La supervivencia libre de enfermedad al año fue del 87,5% (ET: 0,037), a los tres años fue del 75% (ET: 0,050), a los cinco años fue del 69,9% (ET: 0,055) y a los 10 años del 66,8% (ET: 0,060) (Figura 63).

La media del tiempo de supervivencia fue de 128,55 meses con un error típico de 9,044, un intervalo de confianza al 95% de 110,825-146,276.

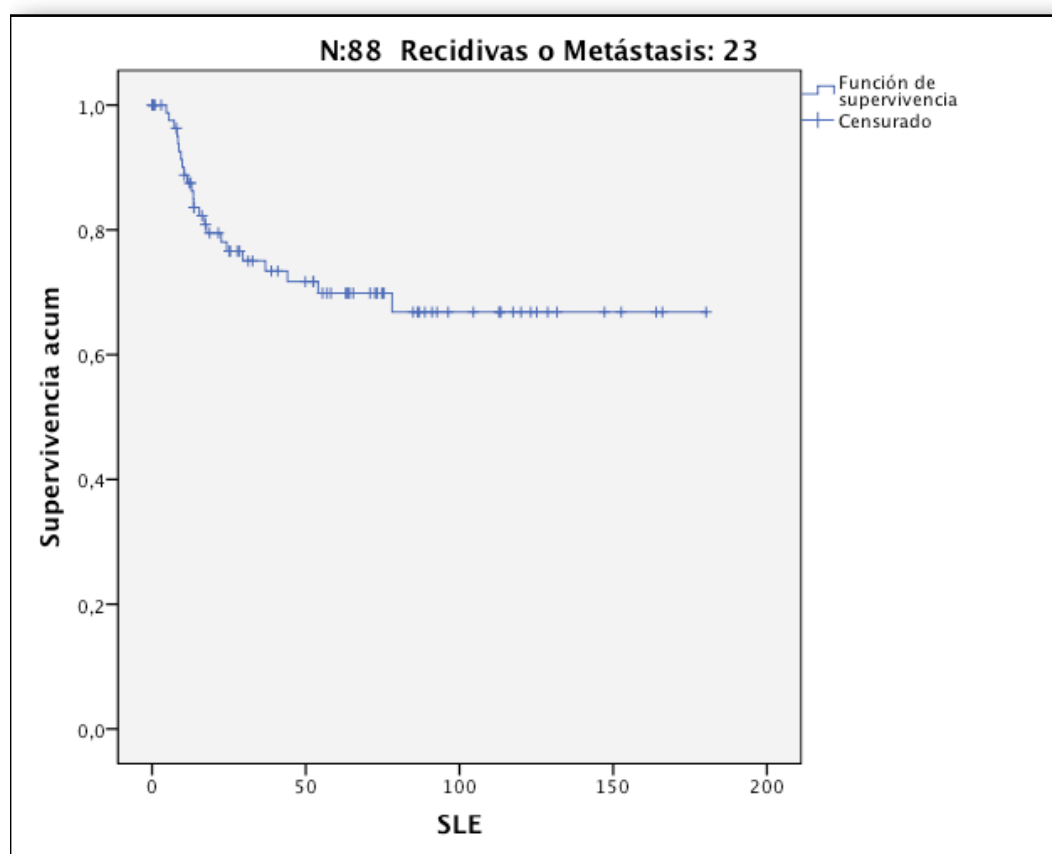


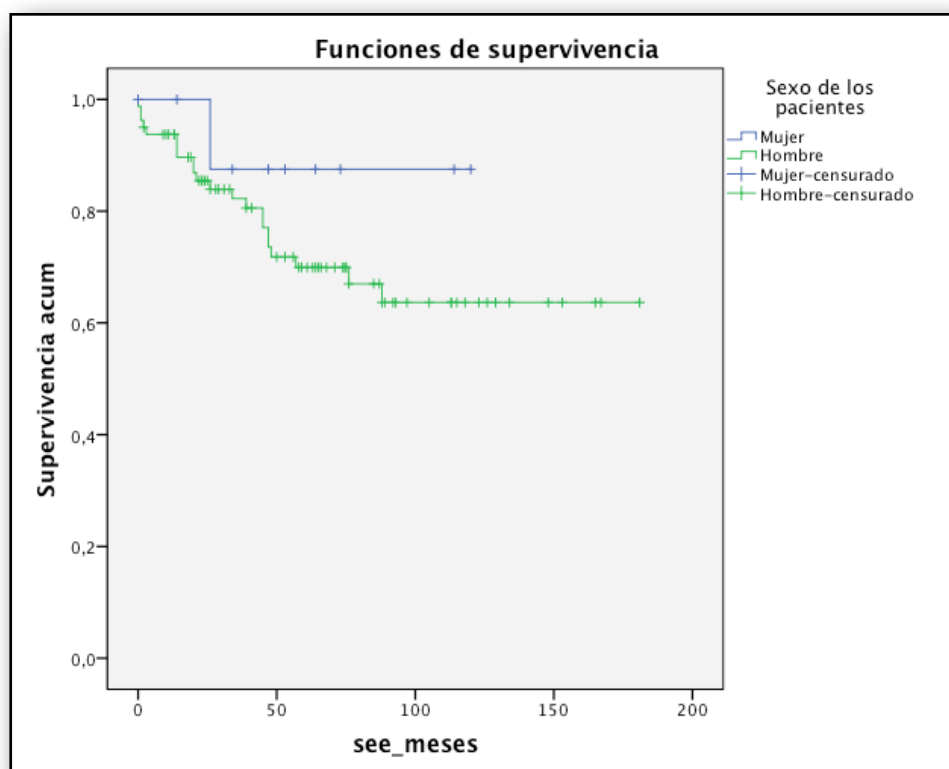
Figura 63. Supervivencia libre de enfermedad.

### **IV.3.2. Supervivencia específica por enfermedad según las variables analizadas. Kaplan-Meier.**

#### **1. El sexo.**

La supervivencia de la mujer a los tres y a los cinco años fue del 87,5 % (ET: 0,117). La supervivencia del hombre a los tres años fue del 82,3 % (ET: 0,045), a los cinco años del 69,9 % (ET: 0,058).

Las medias del tiempo de supervivencia fueron para las mujeres de 108,25 meses (ET: 10,991, IC95 %: 86,7-129,79) y para los hombres de 128,66 (ET: 9,24, IC95 %: 110,53-146,78). El test de log-rank (Mantel-Cox) no nos da estadísticamente significativa (p: 0,304).



*Figura 64. Supervivencia según sexo.*



## 2. La edad.

La supervivencia en menores de 50 años a los tres años fue del 83,3 % (ET: 0,088) y a los cinco años fue del 76,4 % (ET: 0,104). En el grupo de pacientes entre 51-60 años la supervivencia a los tres años fue del 92,5 % (ET: 0,042) y a los cinco años del 79,3 % (ET: 0,071). En el grupo de mayores de 66 años la supervivencia a los tres años fue del 66,5 % (ET: 0,098) y a los cinco años fue del 56,6 % (ET: 0,105) (Figura 65).

La medias de supervivencia fueron de 101,4 meses (ET: 10,8, IC95 %: 80,14-122,66) para los menores de 50 años, de 140,04 meses (ET: 11,68, IC95 %: 117,14-162,93) para los pacientes entre 51 a 65 años y de 85,57 meses (ET: 8,66, IC95 %: 62,43-108,68) para los mayores de 66 años. El test de log-rank no nos dio estadísticamente significativo (p: 0,145).

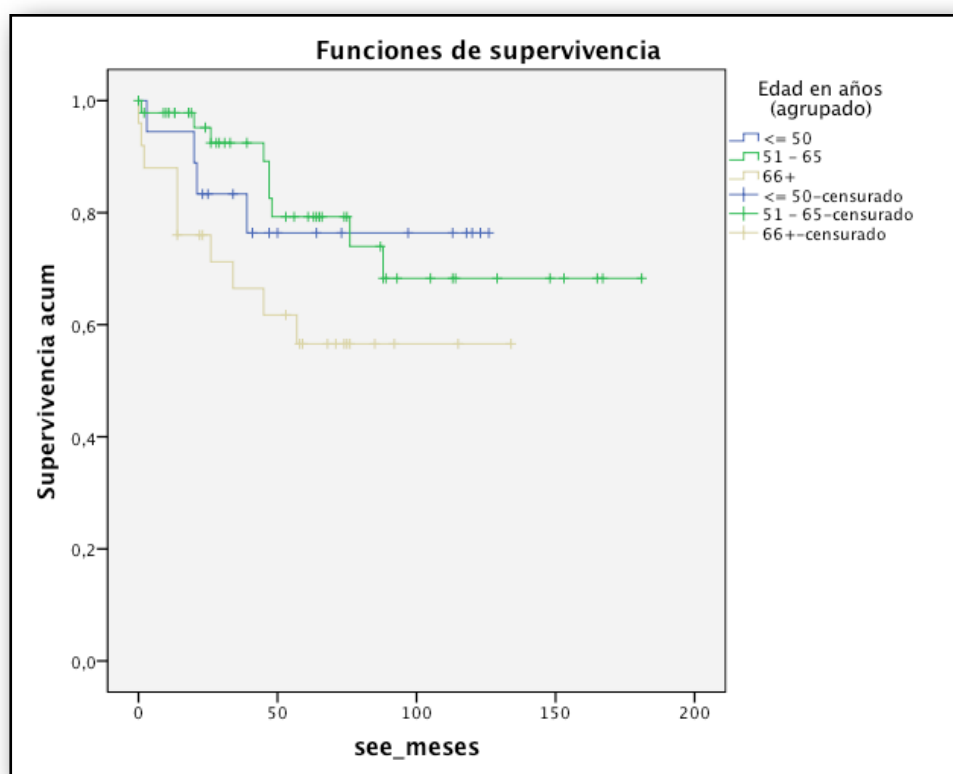
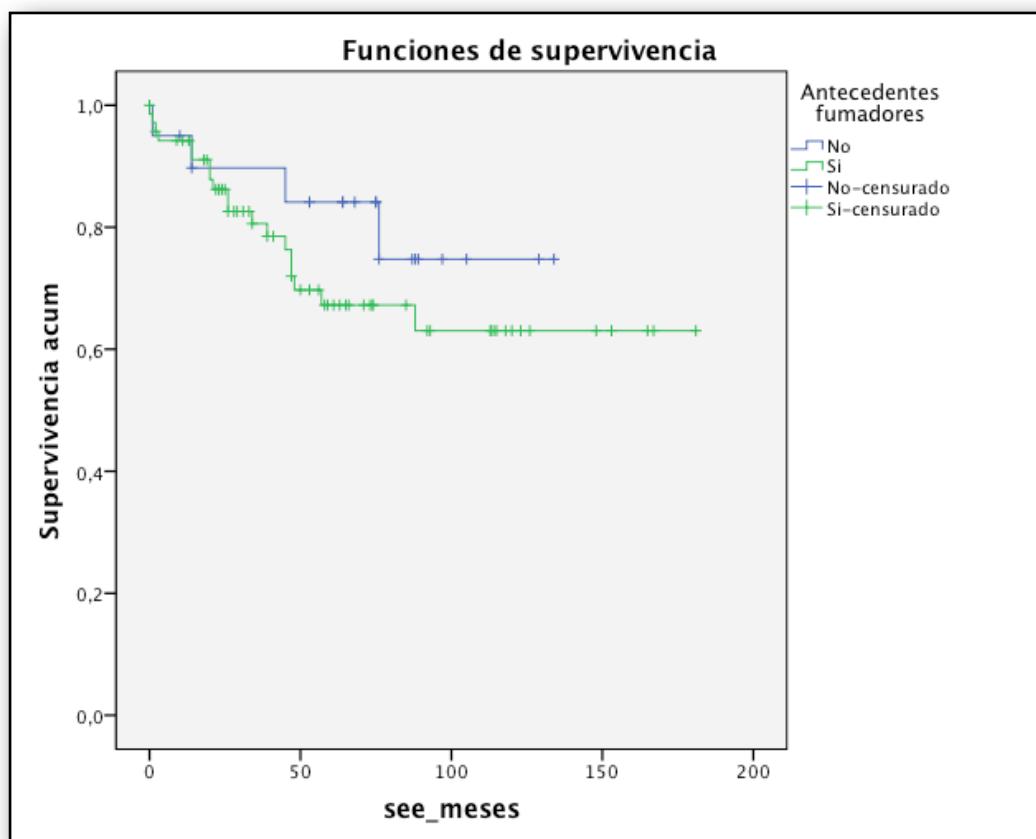


Figura 65. Supervivencia según grupos de edad.

### **3. Consumo de tabaco.**

La supervivencia para los pacientes que no eran fumadores a los tres años fue del 89,7 % (ET: 0,069) y del 84,1 % (ET: 0,084) a los cinco años. En los pacientes fumadores la supervivencia a los tres años fue del 80,6 % (ET: 0,051) y a los cinco años del 67,2 % (ET: 0,66) (Figura 66).

La media del tiempo de supervivencia en los no fumadores fue de 110,6 meses (ET: 10,42, IC95 %: 90,16-131,04) y de 127,25 meses (ET: 10,18, IC95 %: 107,28-147,21) para los pacientes fumadores, obteniendo una  $p$  (0,328) no significativa.



*Figura 66. Supervivencia según consumo de tabaco.*

#### 4. Consumo de alcohol.

La supervivencia de los pacientes que no consumían alcohol a los tres años fue del 86,8 % (ET: 0,055) y a los cinco años fue del 72,7 % (ET: 0,08). La supervivencia de los pacientes consumidores de alcohol a los tres años fue del 79,4 % (ET: 0,062) y a los cinco años fue del 70,7 % (ET: 0,073).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes que no consumían alcohol fue de 99,03 meses (ET:8,06, IC95 %: 83,31-114,74) y de los pacientes consumidores de 130,154 meses (ET: 8,66, IC95 %: 107,04-153,26), con un valor de la p para el test de log-rank de 0,766, sin ser estadísticamente significativa.

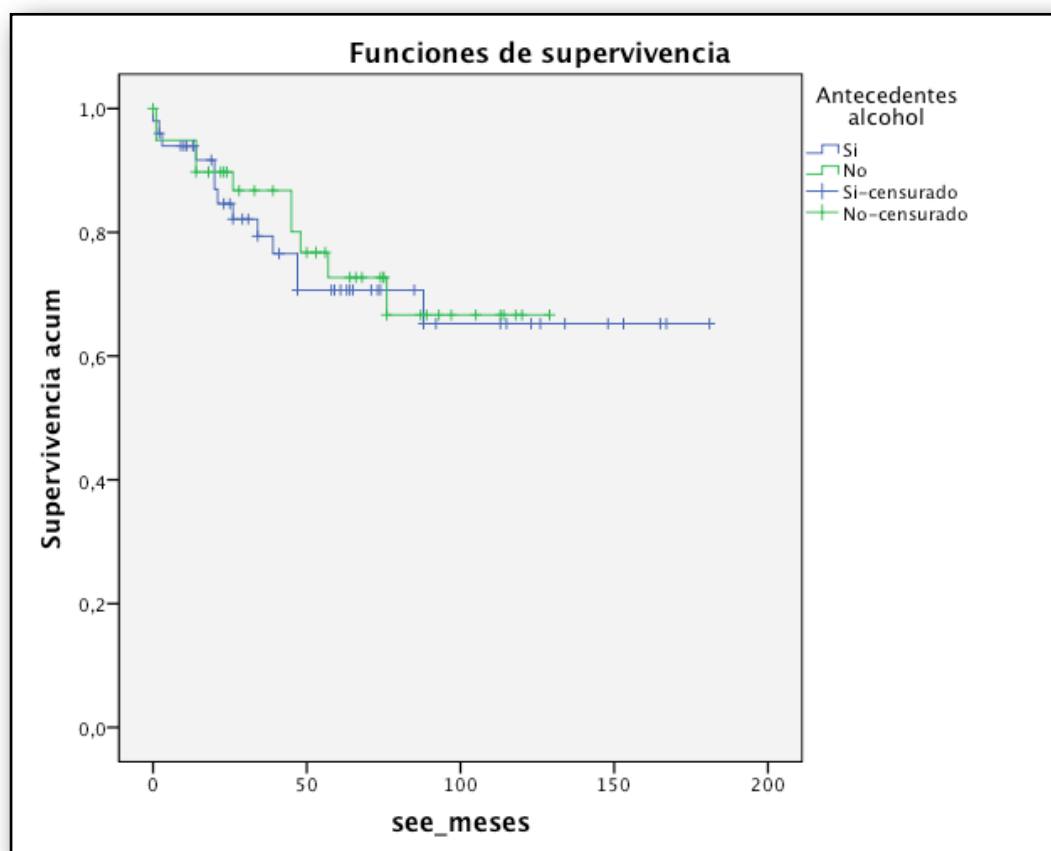
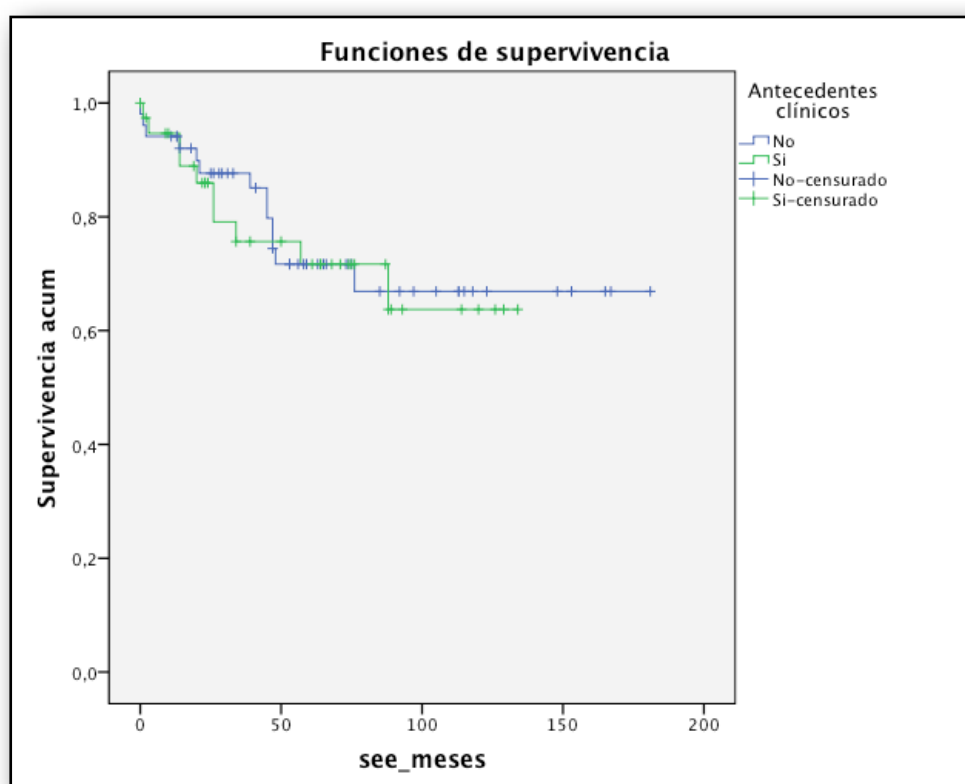


Figura 67. Supervivencia según consumo de alcohol.

## **5. Antecedentes clínicos.**

La supervivencia a los tres años de los pacientes que no presentaron antecedentes clínicos de interés fue del 87,6% (ET: 0,047) y a los cinco años del 71,7% (ET: 0,071). La supervivencia de los pacientes con antecedentes a los tres años fue del 75,6% (ET: 0,076) y a los cinco años del 71,7% (ET: 0,082) (Figura 68).

La media de supervivencia de los pacientes sin antecedentes fue de 133,186 meses (ET:11,19, IC95 %: 111,23-155,13) y para los pacientes que si presentaban antecedentes fue de 99,09 meses (ET: 9,2, IC95 %: 81,05-117,14). El del test de log-rank nos arrojó una p (0,838) no significativa.



*Figura 68. Supervivencia según los antecedentes personales.*

## 6. Antecedentes de neoplasia previa.

La supervivencia a los tres años en los pacientes que no presentaron una neoplasia previa fue del 84 % (ET: 0,043) y a los cinco años fue del 72 % (ET: 0,56). En los pacientes que si presentaron una neoplasia previa la supervivencia a los tres y cinco años fue del 66,7% (ET: 0,192) (Figura 69).

La media de tiempo de supervivencia en los pacientes que no presentaron una neoplasia previa fue de 135,33 meses (ET: 8,71, IC95 %: 118,25-152,41) y en los que si la presentaron fue de 73,5 meses (ET: 22,86, IC95 %: 28,68-118,3), la p (0,174) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.

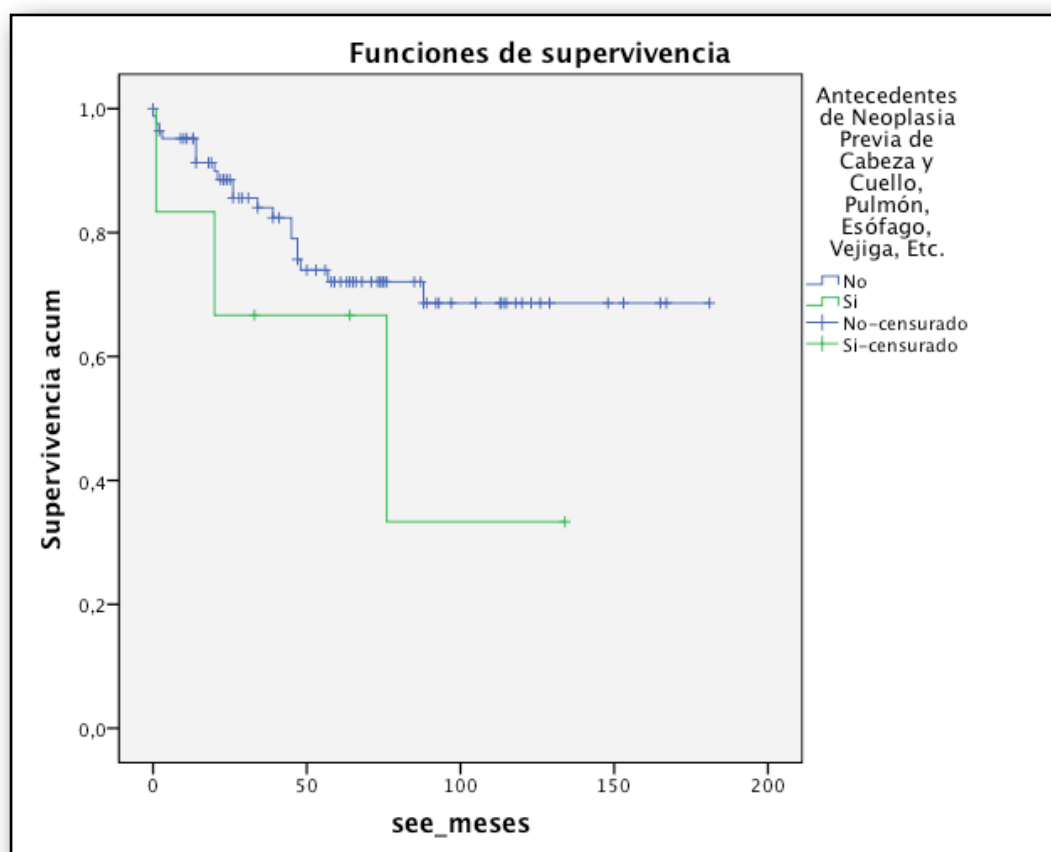
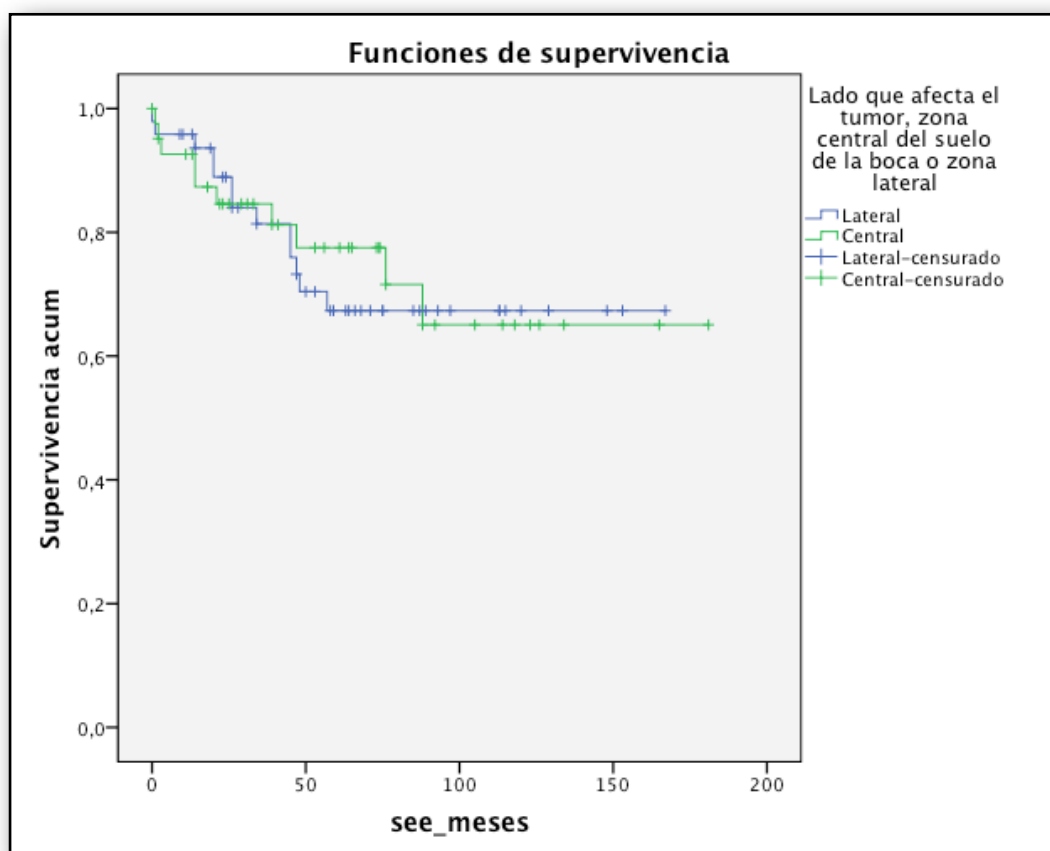


Figura 69. Supervivencia según los antecedentes de una neoplasia previa.

## **7. Según la localización central o lateral en suelo de la boca.**

La supervivencia en los carcinomas de suelo de boca anterior o central a los tres años fue del 84,6 % (ET: 0,58) y a los cinco años fue del 77,5 % (ET: 0,072), en los carcinomas de suelo de boca lateral la supervivencia a los tres años fue del 81,4 % (ET:0,06) y a los cinco años fue del 67,3 % (ET: 0,76) (Figura 70).

La media de supervivencia para la localización central del suelo de la boca fue de 132,52 meses (ET: 13,00, IC95 %: 107,03-158,00) y para la lateral de 122,72 meses (ET: 10,21, IC95 %: 102,70-142,74). El valor de la p (0,866) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.



*Figura 70. Supervivencia según la localización de la lesión.*

## 8. Mandibulectomía.

La supervivencia de los pacientes que no recibieron mandibulectomía a los tres años fue del 94,7 % (ET: 0,051) y a los cinco años del 78,2 % (ET: 0,115), los pacientes que recibieron una mandibulectomía marginal tuvieron una supervivencia a los tres años fue del 83,1 % (ET: 0,055) y a los cinco años del 73% (ET: 0,067), mientras que los que tuvieron una mandibulectomía segmentaria la supervivencia a los tres años fue del 63,5 % (ET: 0,131) y a los cinco años del 55,6 % (ET: 0,136) (Figura 71).

La media de tiempo de supervivencia fue de 129,85 (ET: 12,46, IC95 %: 105,5-154,19) para los que no habían sido tratados con mandibulectomías, de 122,97 meses (ET: 10,05, IC95 %: 103,24-142,69) para los que recibieron mandibulectomías marginales y de 95,83 meses (ET: 22,33, IC95 %: 52,06-139,6) para los que tuvieron mandibulectomías segmentaria. El valor de la p (0,08) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.

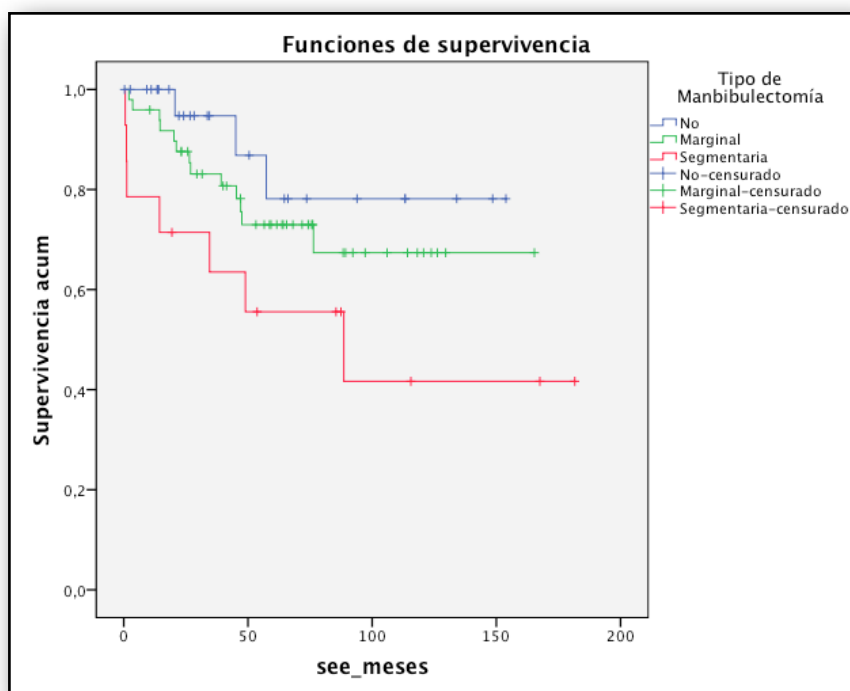
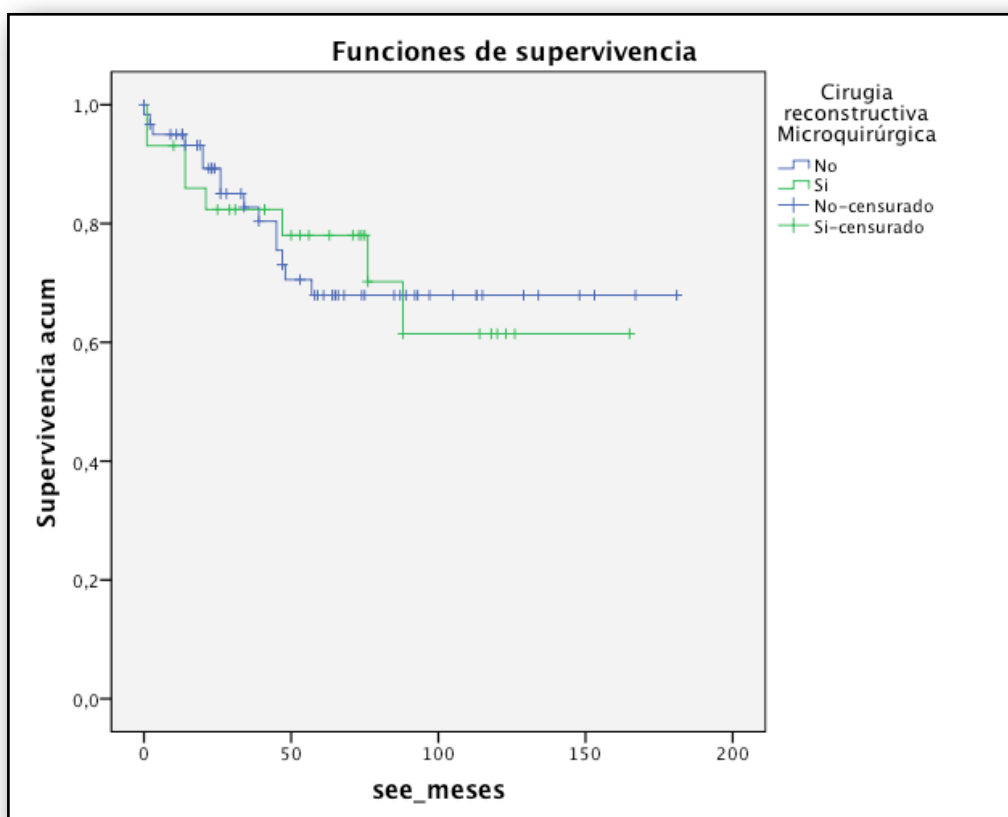


Figura 71. Supervivencia según la realización de mandibulectomía.

## 9. Microcirugía.

En los pacientes que no se realizó microcirugía la supervivencia a los tres años fue del 82,7% (ET: 0,057) y a los cinco años del 67,9% (ET: 0,07). En los pacientes que si recibieron un tratamiento con microcirugía la supervivencia a los tres años fue del 82,4% (ET:0,072) y a los cinco años del 78% (ET: 0,103) (Figura 72).

La media de tiempo de supervivencia para los pacientes que fueron tratados con técnicas microquirúrgicas fue de 118,9 meses (ET: 13,48, IC95%: 92,46-148,68) y para los que no de 132,92 meses (ET: 10,39, IC95%: 112,54-153,3). La p (0,997) del test de log-rank no fue significativa.



*Figura 72. Supervivencia según la realización de microcirugía.*



## 10. Traqueostomía.

La supervivencia en los pacientes que no fueron tratados con traqueostomía fue del 80 % (ET: 0,055) y del 67,2 % (ET: 0,07) para los tres y los cinco años respectivamente. La supervivencia para los que si recibieron la traqueostomía fue del 88,5 % (ET: 0,063) para los tres años y del 80 % (ET:0,08) para los cinco años (Figura 73).

La media de tiempo de supervivencia para los que se preciso el tratamiento con traqueostomía fue de 137,56 meses (ET: 11,09, IC95 %: 115,95-159,18) y para los que no de 121,27 meses (ET:11,41, IC95 %: 98,90-143,63), con una p (0,157) en el test de log-rank no significativa.

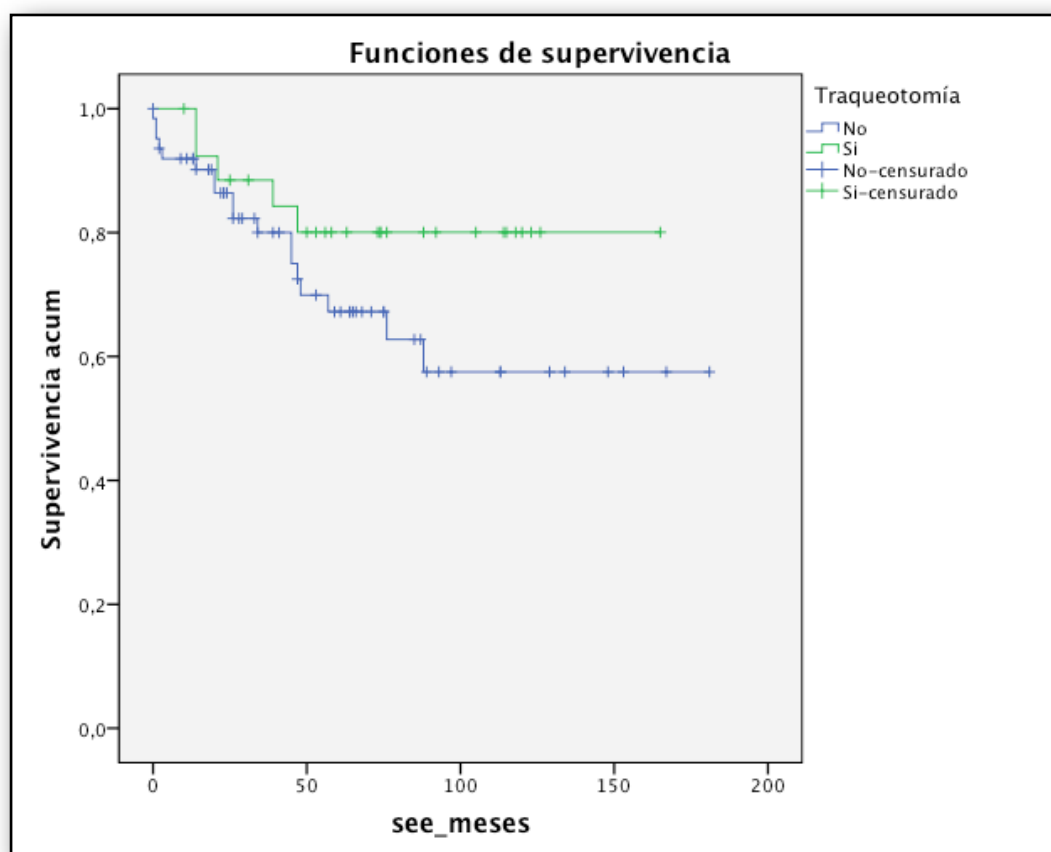
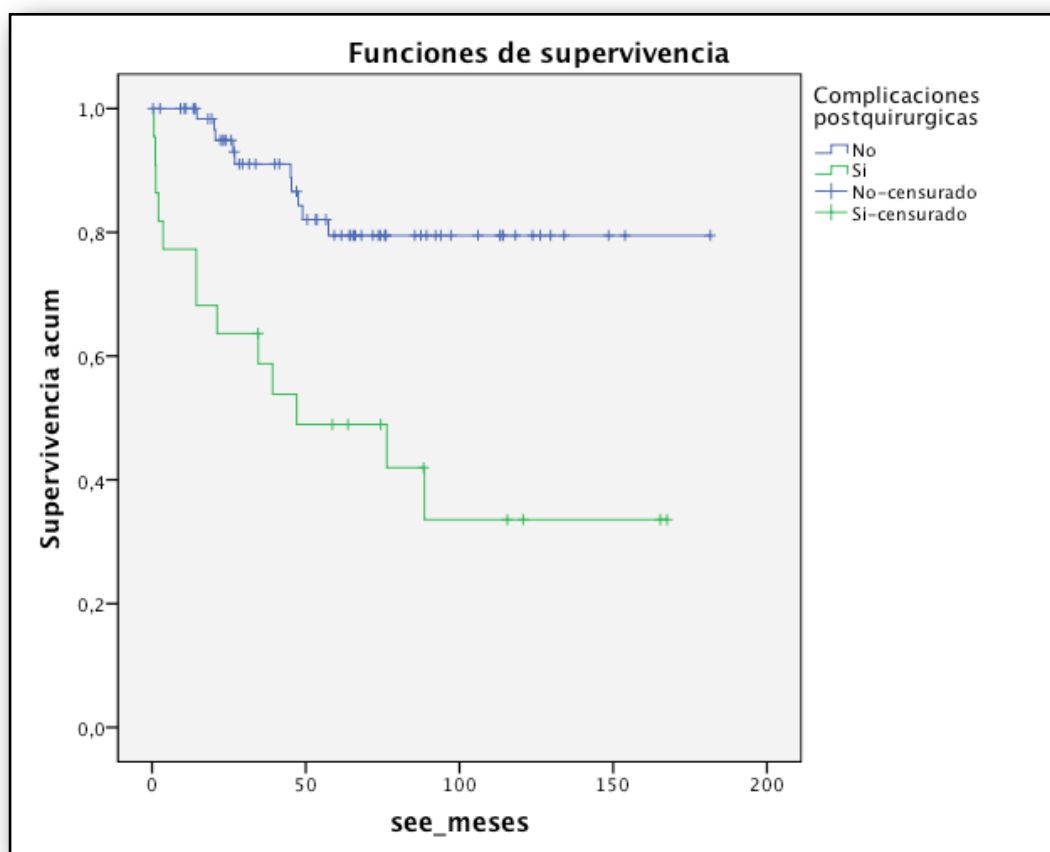


Figura 73. Supervivencia según la realización de traqueotomía.

## **11. Complicaciones postquirúrgicas.**

La supervivencia en los pacientes que no tuvieron complicaciones a los tres años fue del 91 % (ET: 0,038) y a los cinco años del 79,5 % (ET: 0,059), para los pacientes que si presentaron complicaciones la supervivencia a los tres años fue del 58,7 % (ET: 0,106) y a los cinco años del 49 % (ET: 0,108)(Figura 74).

La media de tiempo de supervivencia para los pacientes que tuvieron complicaciones fue de 77,58 meses (ET: 15,63, IC95 %: 46,95-108,22) y para los que no tuvieron complicaciones de 151,96 meses (ET: 8,42, IC95 %: 135,45-168,48). El valor de la p (0,000) del test de log-rank fue estadísticamente significativa.



*Figura 74. Supervivencia según las complicaciones postquirúrgicas.*

## 12. Grado Histológico del tumor.

La supervivencia en el grupo de pacientes con grado histológico Gx-G1 a los tres años fue del 86,5 % (ET: 0,057) y a los cinco años del 69 % (ET: 0,083), en los pacientes con grado histológico G2-G3 la supervivencia a los tres años fue del 79,2 % (ET: 0,062) y a los cinco años del 73,5 % ( ET:0,069)(Figura 75).

La media de supervivencia para Gx-G1 fue de 136,687 meses (ET: 11,956, IC95 %: 113,25-160,12) y para el grupo de G2-G3 fue de 119,745 meses (ET: 10,98, IC95 %: 98,21-141,27). La p (0,651) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.

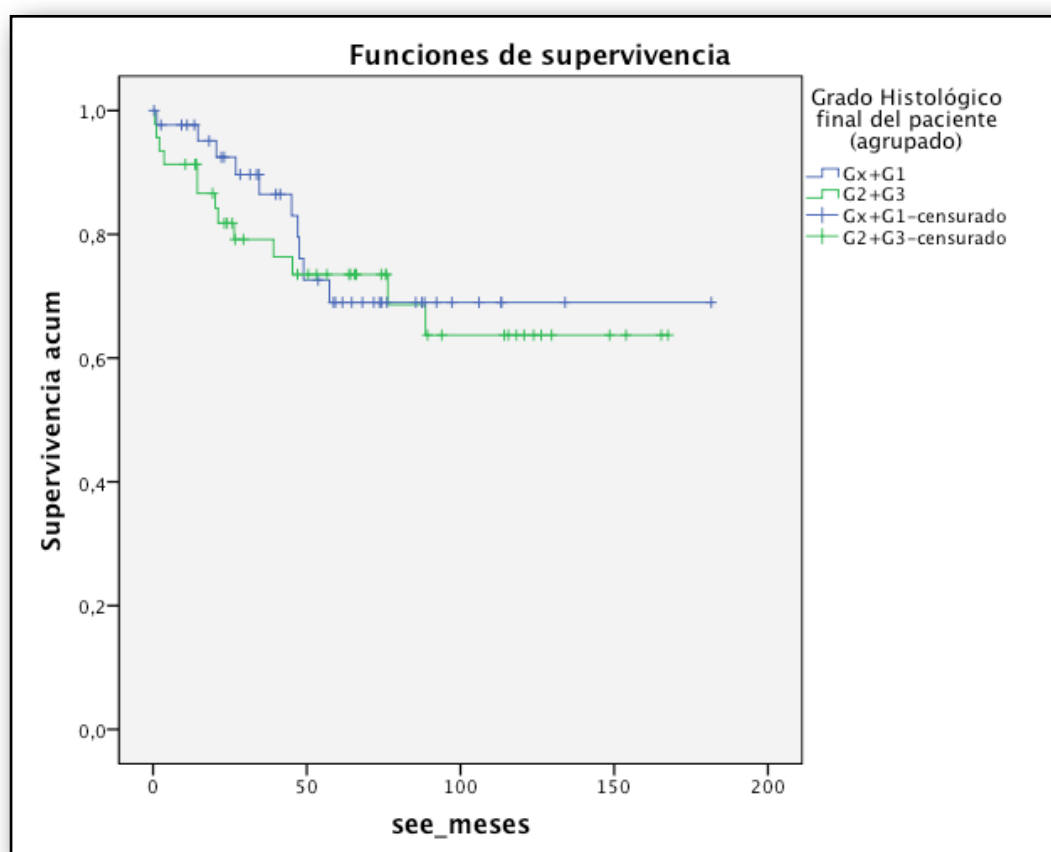
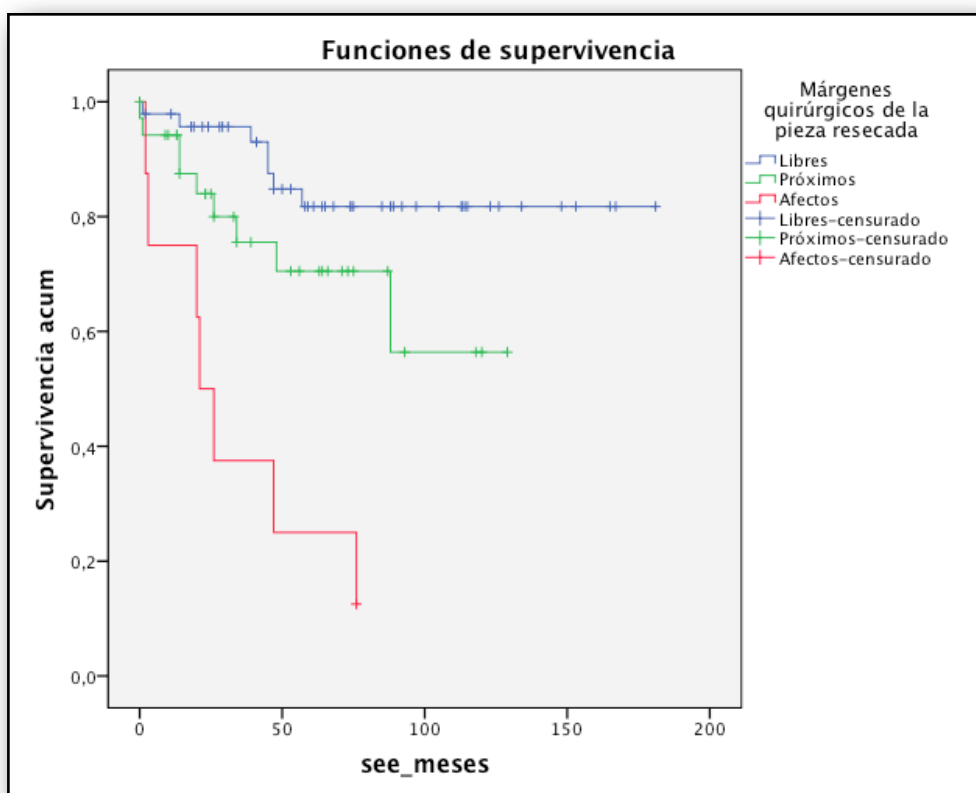


Figura 75. Supervivencia según el grado histológico final del paciente.

### 13. Márgenes quirúrgicos.

La supervivencia en los pacientes que tuvieron márgenes libres a los tres años fue del 95,6 % (ET: 0,03) y a los cinco años del 81,8 % (ET: 0,063), en los pacientes que presentaron márgenes quirúrgicos próximos la supervivencia a los tres años fue del 75,5 % (ET: 0,082) y a los cinco años del 70,5 % (ET: 0,091) y en los pacientes con márgenes afectos la supervivencia a los tres años fue del 37,5 % (ET: 0,171) y a los cinco años del 25 % (ET: 0,153)(Figura 76).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes con márgenes libres fue de 154,82 meses (ET: 9,001, IC95 %: 137,181-172,467), con márgenes próximos de 91,796 meses (ET: 10,184, IC95 %: 71,835-111,757) y con márgenes afectos de 33,875 meses (ET: 10,554, IC95 %: 13,188-54,562). El test de log-rank dio una p (0,000) estadísticamente significativa.



*Figura 76. Supervivencia según los márgenes quirúrgicos de la pieza.*

## 14. Límite tumoral.

La supervivencia a los tres años para los pacientes que presentaron límites tumorales nítidos fue del 87% (ET: 0,061) y a los cinco años fue del 79,1% (ET: 0,077), en los pacientes que presentaron límites irregulares la supervivencia a los tres años fue del 77,6% (ET: 0,063) y a los cinco años del 63,4% (ET: 0,077) (Figura 77).

La media del tiempo de supervivencia para los pacientes con límites nítidos fue de 131,19 meses (ET: 11,155, IC95 %: 109,30-153,03) y en los que presentaron límites irregulares de 118,68 meses (ET: 12,39, IC95 %: 94,40-142,96). El test de log-rank dio una p (0,155) no significativa.

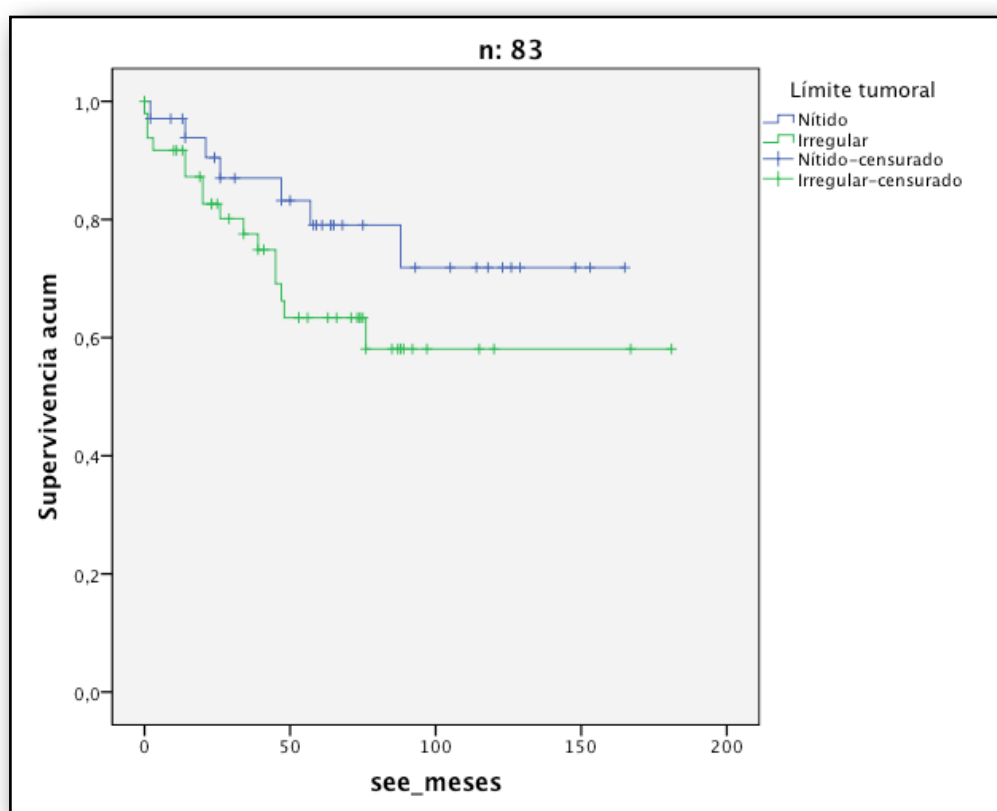
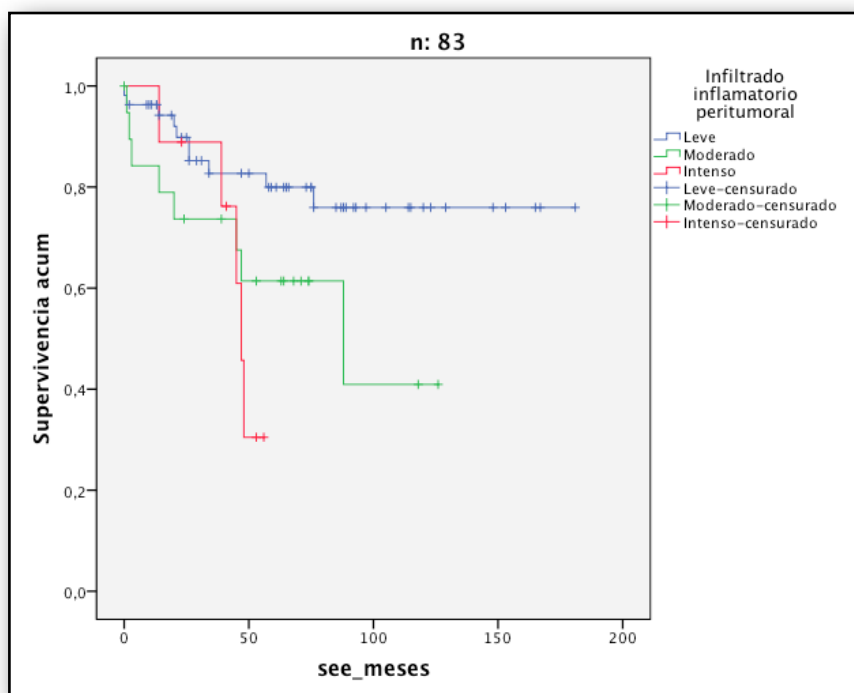


Figura 77. Supervivencia según el límite tumoral.

## **15. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario peritumoral.**

La supervivencia a los tres años de los pacientes con un infiltrado inflamatorio leve fue del 82,7 % (ET: 0,056) y a los cinco años del 80 % (ET: 0,061). En los pacientes que presentaron un infiltrado inflamatorio moderado la supervivencia a los cinco años fue del 73,7 % (ET:0,101) y a los cinco años del 61,4 % (ET: 0,116). Por último, en los pacientes con infiltrado inflamatorio intenso la supervivencia a los tres años fue del 88,9%, descendiendo al 30,5 % (ET: 0,177) a los cinco años (Figura 78).

La media de supervivencia en los pacientes con infiltrado leve fue de 145,34 meses (ET: 10,0, IC95 %: 125,73-164,96), en los que presentaban infiltrado moderado fue de 77,34 meses (ET: 12,65, IC95 %: 52,55-102,13) y en los que tenían un infiltrado intenso fue de 44,9 meses (ET: 4,19, IC95 %: 36,68-53,13). El test de log-rank arrojó una p (0,027) estadísticamente significativa.



*Figura 78. Supervivencia según el infiltrado inflamatorio peritumoral.*

## 16. Infiltración perivascular o perilinfática.

En los pacientes que no presentaron infiltración perivascular o perilinfática la supervivencia a los tres años fue del 84,4 % (ET: 0,041) y a los cinco años del 72,2 % (ET: 0,057). Los pacientes que en la anatomía patológica si presentaron la infiltración perivascular o perilinfática tuvieron la misma supervivencia a los tres y a los cinco años, y fue del 31,3 % (ET: 0,245) (Figura 79).

La media del tiempo de supervivencia para los que no presentaron infiltración perivascular o perilinfática fue de 132,0 meses (ET: 9,22, IC95 %: 113,9-150,07) y para los que si lo presentaron fue de 29,04 meses (ET: 9,224, IC95 %: 10,41-47,66). El valor de la p (0,021) del test de log-rank fue estadísticamente significativa.

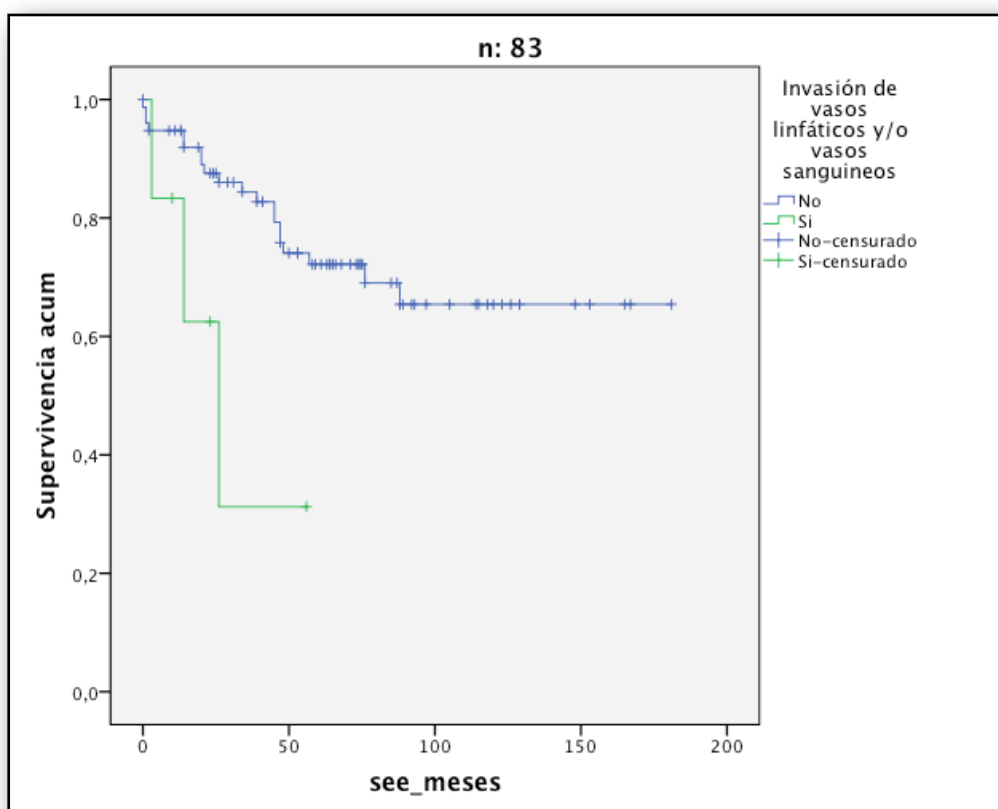
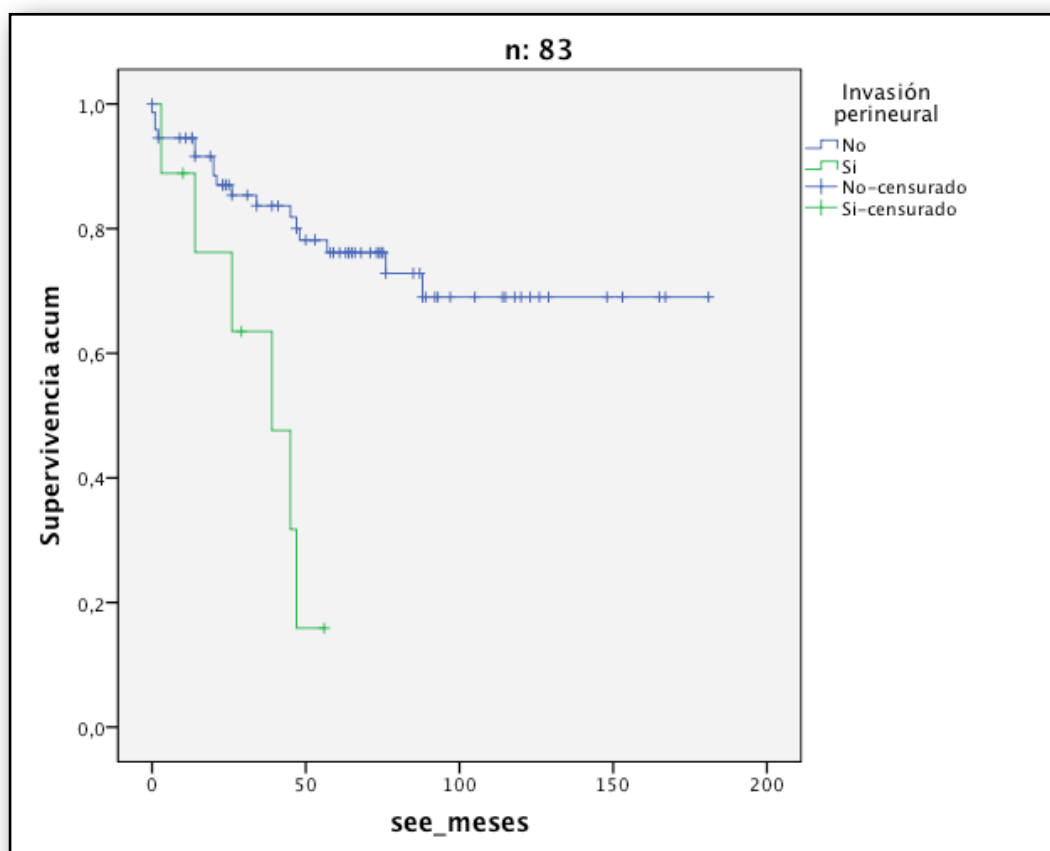


Figura 79. Supervivencia según la invasión perivascular o perilinfática.

## **17. Invasión perineural.**

La supervivencia en los pacientes que presentaron invasión perineural fue del 63,5 % (ET: 0,169) a los tres años y del 15,9 % (ET:0,144) a los cinco años. Los pacientes que no presentaron invasión perineural tuvieron una supervivencia a los tres años del 83,7 % (ET: 0,045) y a los cinco años del 76,2 % (ET: 0,055).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes que no presentaron invasión perineural fue de 136,912 meses (ET: 9,24, IC95 %: 118,79-155,07) y en los que si la presentaron fue de 35,09 meses (ET: 5,97, IC95 %: 23,38-46,80). El test de Log-Rank nos arrojó una p (0,001) estadísticamente significativa.



*Figura 80. Supervivencia según la invasión perineural.*



## 18. Necrosis tumoral.

Los pacientes que presentaron necrosis tumoral tuvieron una supervivencia a los tres y los cinco años del 55,9 % (ET: 0,152), mientras que los que no la presentaron tuvieron una supervivencia a los tres años del 86 % (ET:0,044) y a los cinco del 72,7 % (ET: 0,059) (Figura 81).

La media de supervivencia en los pacientes que presentaron necrosis tumoral fue de 60,93 meses (ET: 12,325, IC95 %: 36,77-85,08) y de 132,54 meses (ET: 9,628, IC95 %: 113,67-151,41) en los que no la presentaron. El valor de la p (0,117) del test de log-rank no fue significativa.

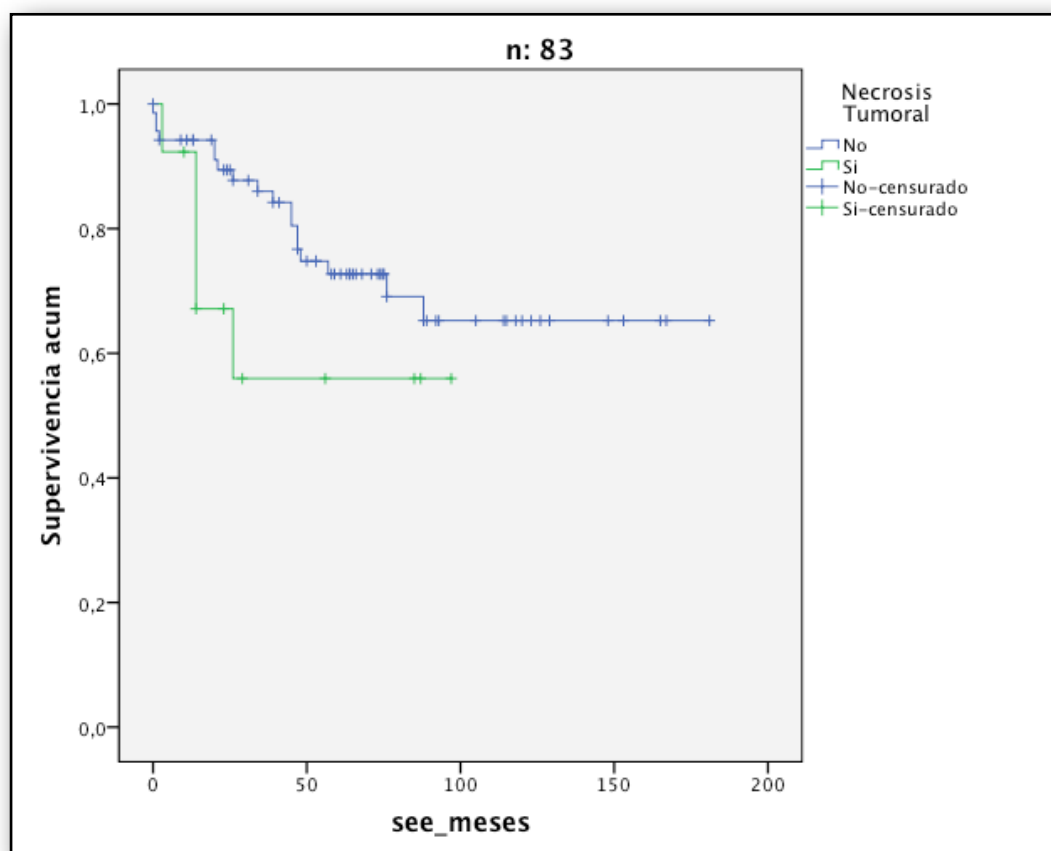
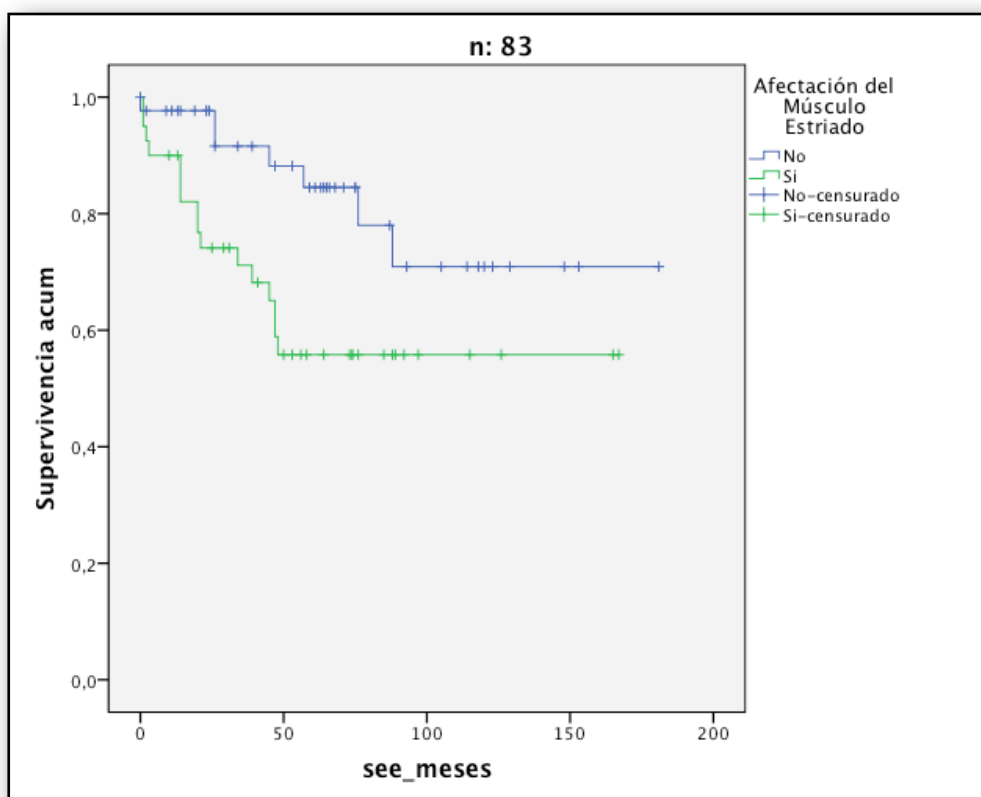


Figura 81. Supervivencia según la presencia de necrosis tumoral.

## **19. Infiltración de la musculatura estriada.**

La supervivencia a los tres años de los pacientes que no tenían afectado el músculo estriado fue del 91,6 % (ET: 0,047) y a los cinco años del 84,5 % (ET: 0,065). Los pacientes que si tenían afectada la musculatura estriada tuvieron una supervivencia a los tres años del 71,2 % (ET: 0,074) y a los cinco años del 55,8 % (ET: 0,084).

La media del tiempo de supervivencia para los pacientes que no tenían afectada la musculatura estriada fue de 144,74 meses (ET: 12,12, IC95 %: 120,969-168,51) y para los que si la tenían fue de 104,03 meses (ET: 11,95, IC95 %: 80,59-127,46). El test de log-rank nos dio una p (0,022) estadísticamente significativa.



*Figura 82. Supervivencia según la infiltración de la musculatura estriada.*

## 20. Infiltración de las glándulas salivales.

Los pacientes que no presentaron afectación de las glándulas salivales tuvieron una supervivencia a los tres años del 86,2 % (ET: 0,049) y a los cinco años del 76,2 % (ET: 0,064), mientras que los pacientes que si tuvieron afectación de las glándulas salivales tanto menores como mayores tuvieron una supervivencia a los tres años del 70,8 % (ET: 0,093) y a los cinco años del 55,9 % (0,106) (Figura 83).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes que no tenían afectación de las glándulas fue de 140,8 meses (ET:10,26, IC95 %: 120,67-160,92) y en los que si presentaron afectación de las glándulas salivares fue de 87,1 meses (ET: 13,405, IC95 %: 60,856-113,403). El test de log-rank dio una p (0,04) estadísticamente significativa.

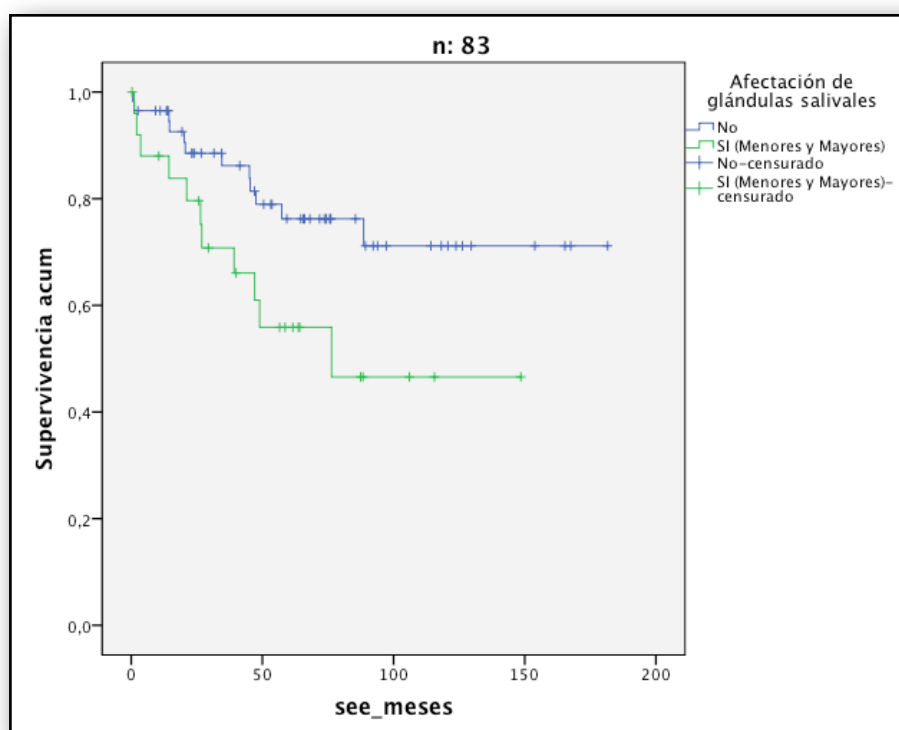
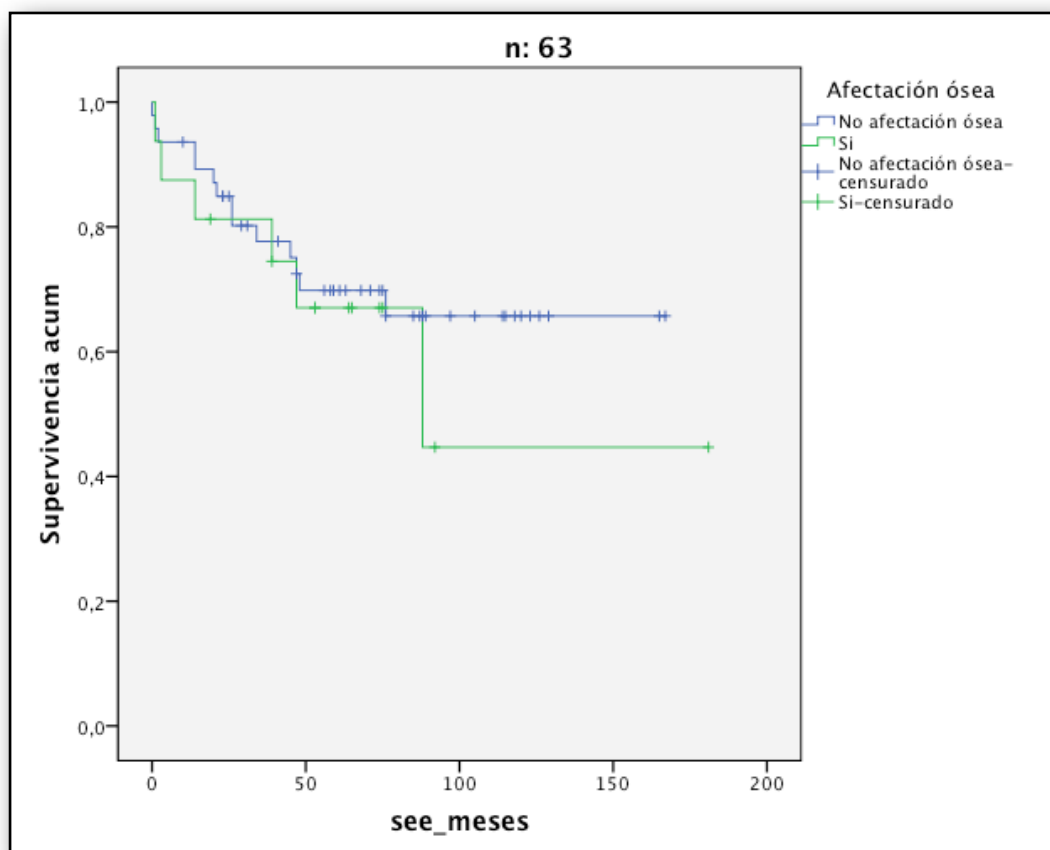


Figura 83. Supervivencia según la afectación de las glándulas salivales.

## **21. Afectación ósea.**

Los pacientes que no presentaron afectación ósea tuvieron una supervivencia a los tres años del 77,7% (ET: 0,063), a los cinco del 69,8% (ET: 0,71) y a los diez años del 65,7% (ET: 0,078). En los pacientes en los que el hueso estaba infiltrado la supervivencia a los tres años fue del 81,3% (ET: 0,098), a los cinco del 67% (ET: 0,122) y a los diez años del 44,7% (ET: 0,2).

La media de supervivencia en los pacientes que no tenían afectación ósea fue de 120,17 meses (ET: 10,36, IC95 %: 99,85-140,5) y en los que si la presentaban fue de 107,81 meses (ET: 23,09, IC95 %: 62,54-153,07). El test de log-rank dio una p (0,553) no significativa.



*Figura 84. Supervivencia según la afectación ósea.*

## 22. Metástasis ganglionares.

La supervivencia a los tres años de los pacientes que no presentaron metástasis cervicales fue del 94 % (ET: 0,034) y a los cinco años del 77,9 % (ET: 0,66). En los pacientes que si tuvieron metástasis cervicales la supervivencia a los tres años fue del 61,9 % (ET: 0,092) y a los cinco años del 57,5 % (ET: 0,96) (Figura 85).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes que presentaron afectación de los ganglios linfáticos por el tumor fue de 97,32 meses (ET: 13,95, IC95 %: 69,98-124,66) y en los que no tuvieron afectación de 149,42 meses (ET: 9,38, IC95 %: 131,03-167,81). El valor de la p (0,008) del test de log-rank fue estadísticamente significativa.

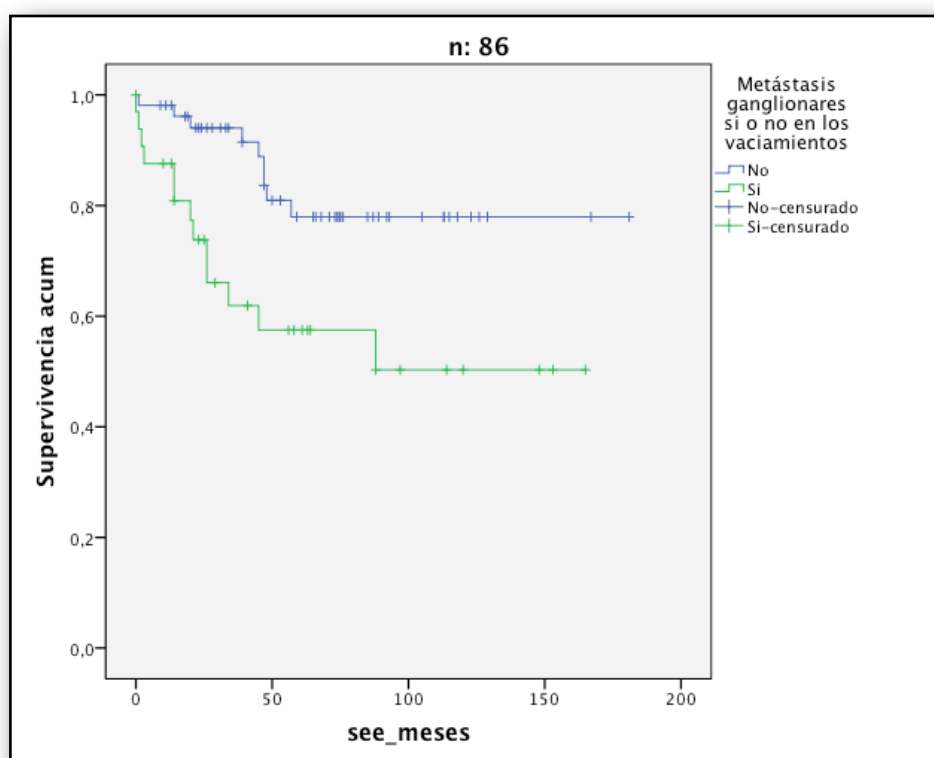
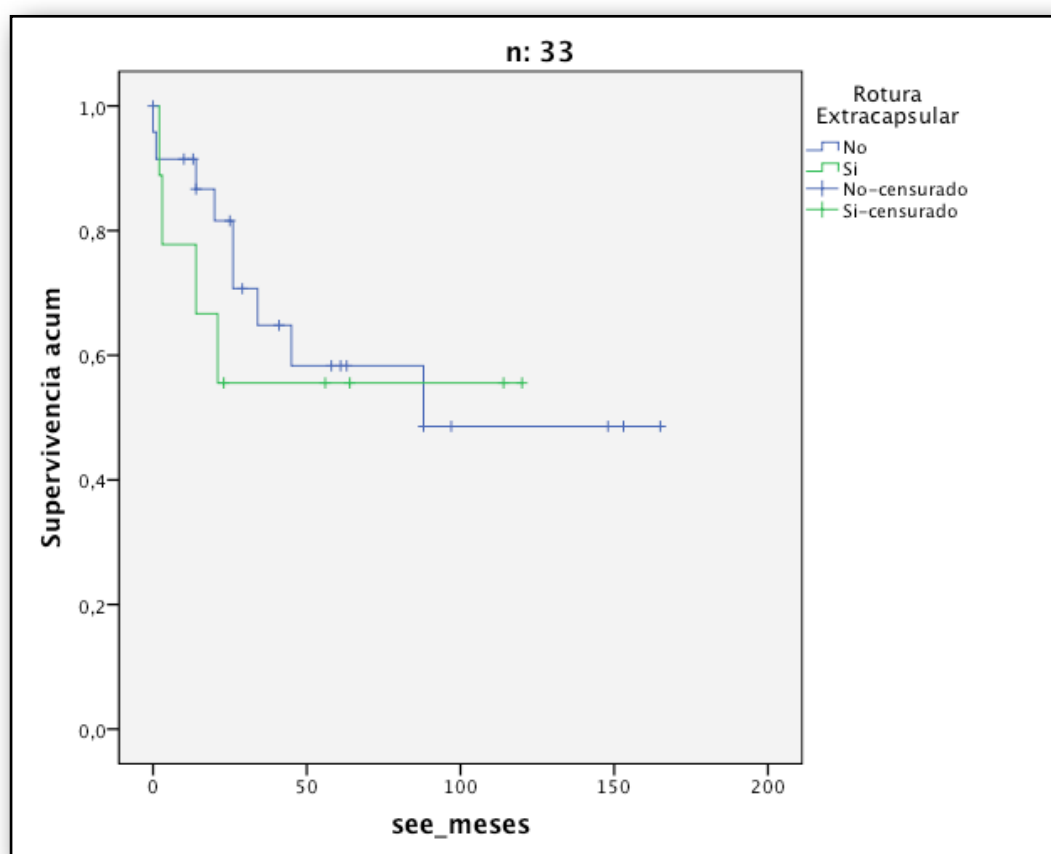


Figura 85. Supervivencia según la presencia de metástasis ganglionares cervicales.

### **23. Rotura extracapsular.**

Los pacientes que no presentaron rotura extracapsular tuvieron una supervivencia a los tres años del 64,8% (ET: 0,109) y a los cinco años del 58,3% (ET: 0,131), mientras que en los pacientes que si tuvieron rotura extracapsular la supervivencia a los tres y cinco años fue del 55,6% (ET: 0,166) (Figura 86).

La media del tiempo de supervivencia en los pacientes que no presentaron rotura extracapsular fue de 98,22 meses (ET: 16,36, IC95 %: 66,14-130,3) y de los que si la presentaron fue de 71,11 meses (ET: 18,3, IC95 %: 35,23-106,98). La p (0,711) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.



*Figura 86. Supervivencia según la rotura extracapsular.*

## 24. TNM: pT. Tamaño tumoral postquirúrgico.

Los pacientes que fueron clasificados como T1-T2 tuvieron una supervivencia a los tres años del 86,9% (ET: 0,043) y a los cinco años del 76% (ET: 0,059). En los pacientes que fueron clasificados como T3-T4 la supervivencia a los tres años fue del 70,2% (ET: 0,103) y a los cinco años del 58,9% (ET: 0,113) (Figura 87).

La media de supervivencia para los pacientes clasificados como T1-T2 fue de 131,28 meses (ET: 8,45, IC95%: 114,7-147,86) y para los clasificados como T3-T4 fue de 105,148 (ET: 18,69, IC95%: 68,5-142,787). El valor de la p del test de log-rank fue de 0,058, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

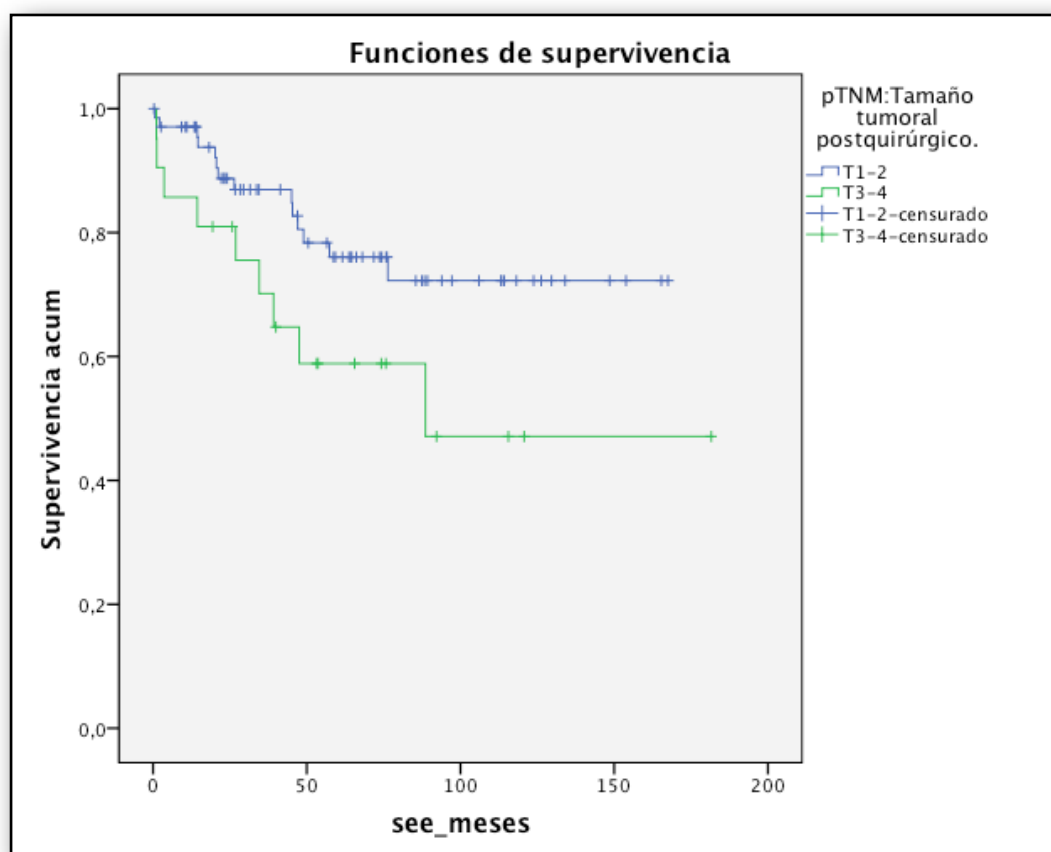
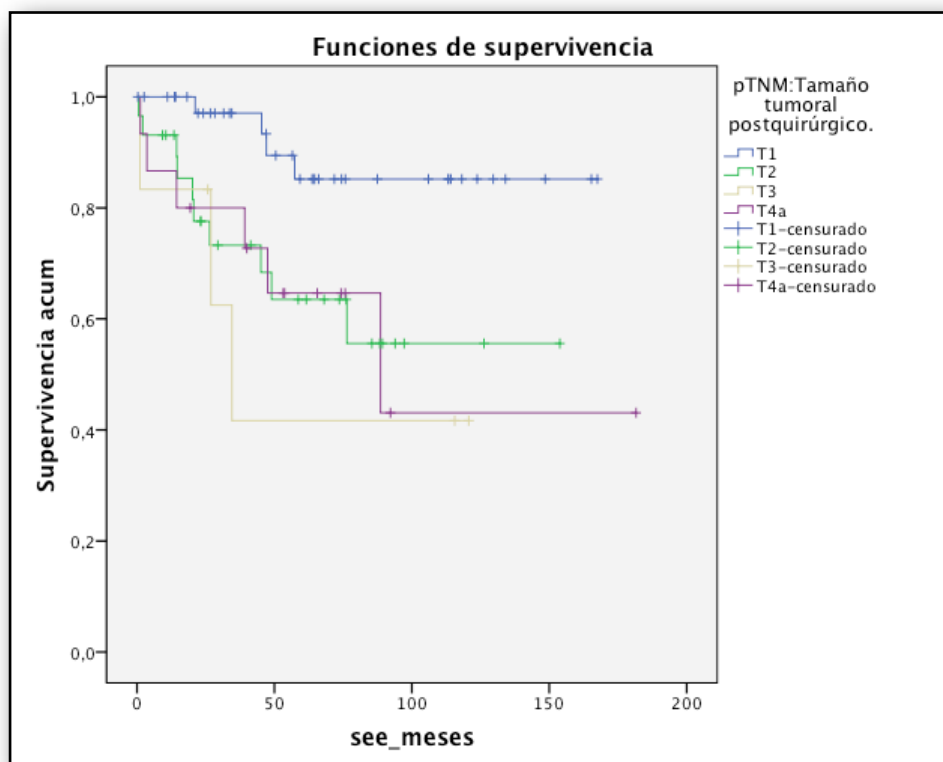


Figura 87. Supervivencia según el tamaño tumoral postquirúrgico agrupado(T).

La supervivencia sin agrupar fue del 97,1 % (ET: 0,029) a los tres años y del 85,2 % (ET: 0,069) a los cinco años para T1. Para T2 fue del 73,3% a los tres años y del 63,5 % (ET: 0,099) a los cinco años, mientras que para T3 a los tres y cinco años fue del 41,7%. Por último para T4 la supervivencia a los tres años fue del 80 % (0,103) y del 64,6% a los cinco años (Figura 88) (Tabla 120).



*Figura 88. Supervivencia según T postquirúrgico sin agrupar.*

*Tabla 120. Medias del tiempo de supervivencia según el T postquirúrgico.*

| pT     | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% |                 | p del Log Rank |
|--------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|----------------|
|        |            |              | Límite inferior               | Límite superior |                |
| T1     | 149,289    | 8,466        | 132,696                       | 165,882         | p: 0,029       |
| T2     | 100,079    | 13,219       | 74,169                        | 125,988         |                |
| T3     | 63,288     | 21,951       | 20,264                        | 106,311         |                |
| T4a    | 105,319    | 23,252       | 59,745                        | 150,893         |                |
| Global | 131,765    | 8,753        | 114,610                       | 148,920         |                |



## 25. TNM: pN.

La supervivencia fue del 94,4% (ET: 0,032) a los tres años y del 79,4% (ET:0,062) a los cinco años para N0. Para N1 fue del 80,8% (0,122) a los tres y los cinco años, mientras que para N2 la supervivencia a los tres años fue del 52,2% (ET: 0,117) y a los cinco años del 45,7 % (ET: 0,119) (Figura 89) (Tabla 121).

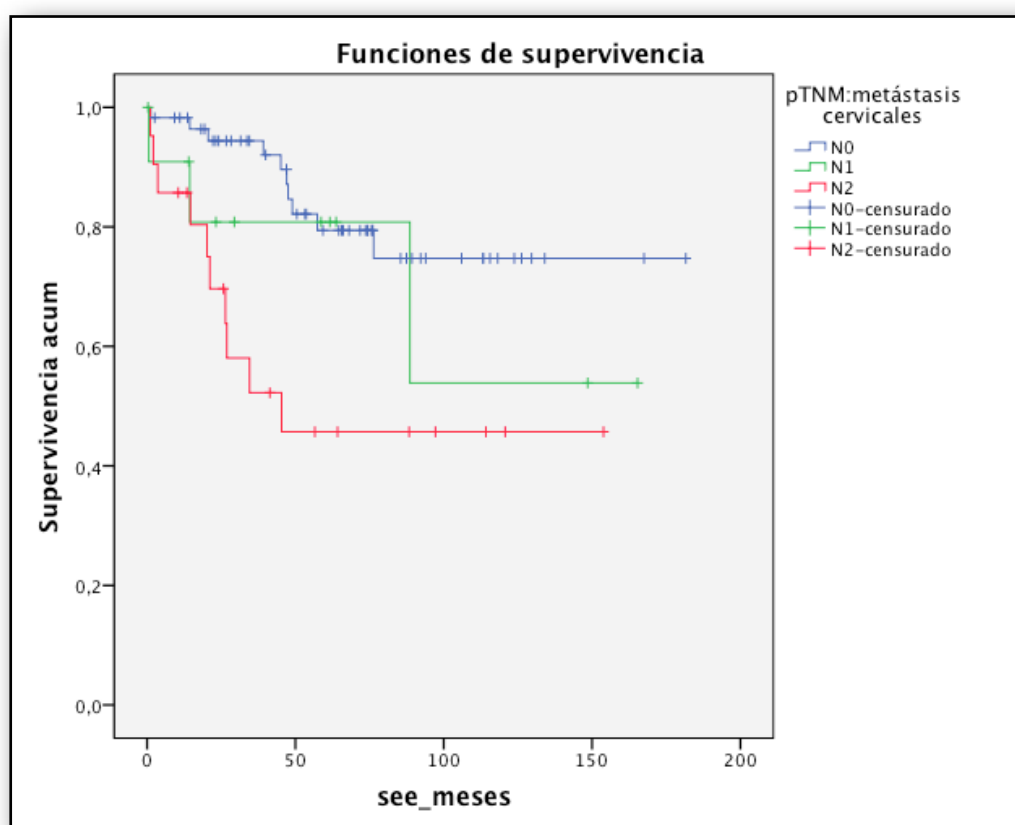


Figura 89. Supervivencia según la clasificación TNM: pN.

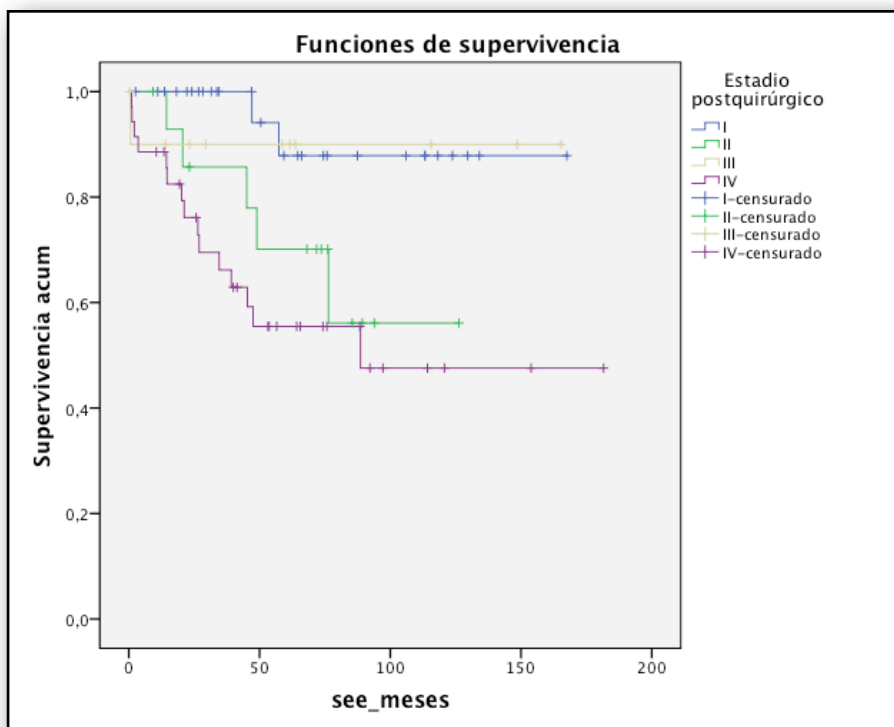
Tabla 121. Supervivencia según el N postquirúrgico.

| pT     | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% |                 | p del Log Rank |
|--------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|----------------|
|        |            |              | Límite inferior               | Límite superior |                |
| N0     | 147,118    | 9,716        | 128,075                       | 166,161         | p: 0,009.      |
| N1     | 114,452    | 23,342       | 68,701                        | 160,203         |                |
| N2     | 81,686     | 15,785       | 50,747                        | 112,625         |                |
| Global | 131,765    | 8,753        | 114,610                       | 148,920         |                |

## **26. Estadío tumoral postquirúrgico.**

La supervivencia en estadio I a los tres años fue del 100 % y a los cinco años fue del 94,1 % (ET: 0,057), en el estadio II a los tres años fue del 85,7 % (ET: 0,094) y a los cinco de 70,1 % (ET: 0,126), para el estadio III la supervivencia a los tres y cinco años fue del 90 % (ET: 0,095) y para el estadio IV la supervivencia a los tres años fue del 66,2 % (ET:0,084) y a los cinco años del 55,5 % (ET: 0,09)(Figura 90).

Las medias del tiempo de supervivencia para los estadios fueron de 153,53 meses (ET: 9,28, IC95 %: 135,3-171,7) para el estadio I, de 91,38 meses (ET: 12,32, IC95 %: 67,2-115,5) para el estadio II, de 148,86 meses (ET: 15,62, IC95 %: 118,2-179,4) para el estadio III y de 103,44 meses (ET: 14,78, IC95 %: 74,4-132,4) para el estadio IV. La p (0,01) del test de log-rank fue estadísticamente significativa.



*Figura 90. Supervivencia según el estadio tumoral postquirúrgico.*

## 27. Radioterapia postoperatoria.

La supervivencia en los pacientes que no recibieron radioterapia a los tres y a los cinco años fue del 86,6 % (ET:0,051) y del 74,4 % (ET: 0,071) respectivamente. Los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia tuvieron una supervivencia a los tres años del 78,2 % (ET: 0,069) y del 68,1 % (ET: 0,081) a los cinco años (Figura 91).

La media del tiempo de supervivencia fue de 127,55 meses (ET: 10,23, IC95 %: 107,49-147,61) para los que no recibieron tratamiento coadyuvante y de 124,612 meses (ET: 13,37, IC95 %: 98,39-150,82) para los que fueron tratados con radioterapia. El valor de la p (0,479) del test de log-rank no fue estadísticamente significativa.

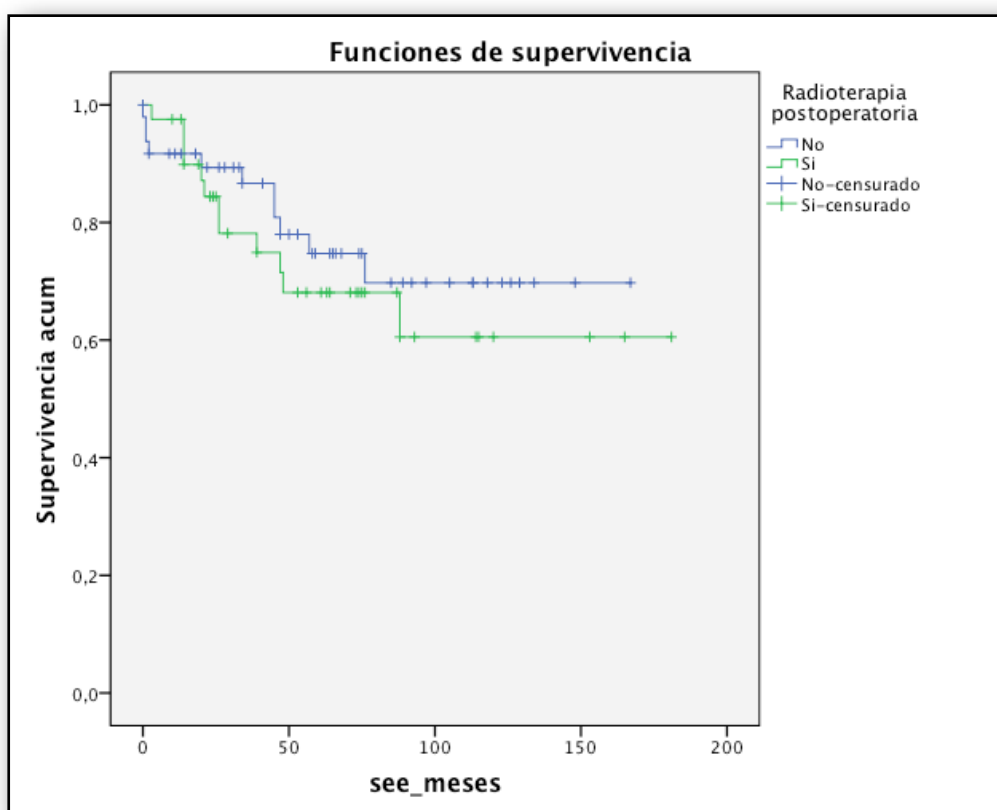
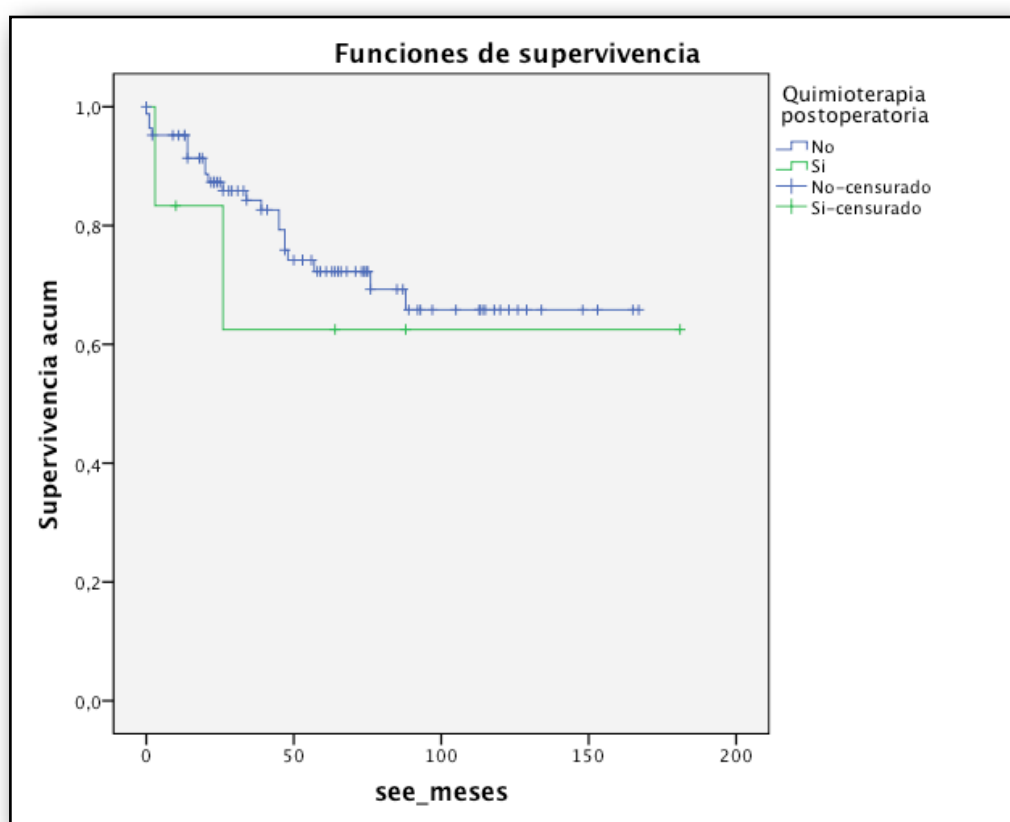


Figura 91. Supervivencia según el tratamiento con radioterapia.

## **28. Quimioterapia postoperatoria.**

La supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria junto con la radioterapia fue a los tres y a los cinco años del 62,5% (ET: 0,213) y para los que no recibieron quimioterapia la supervivencia a los tres años fue del 84,3% (ET: 0,042) y del 72,3% (ET:0,055) a los cinco años (Figura 92).

La media del tiempo de supervivencia para los que fueron tratados con quimioterapia fue de 119,04 meses (ET: 35,08, IC95%: 50,27-187,8) y para los que no recibieron tratamiento con quimioterapia fue de 123,18 meses (ET: 8,06, IC95%: 107,37-138,99). El valor de la p (0,626) no fue significativa.



*Figura 92. Supervivencia según el tratamiento con quimioterapia.*

## 29. Tiempo transcurrido entre el tratamiento y la recidiva locorregional.

Los pacientes que presentaron una recidiva locorregional antes del año tuvieron una supervivencia del 66,7% (ET: 0,0157) a los tres años y del 20% (ET: 0,166) a los cinco años, los que presentaron una recidiva en el segundo año tuvieron una supervivencia del 66,7% (ET: 0,272) y del 33,3% (ET:0,272) a los cinco años. La supervivencia a los cinco años de los pacientes que presentaron recidivas a partir del tercer año fue del 60% (0,239) (Figura 93).

Las medias de supervivencia fueron de 41,17 meses (ET: 6,15, IC95 %: 29,1-53,2), 52,33 meses (ET: 12,4, IC95 %: 28,0-76,6) y 79,3 meses (ET: 13,44, IC95 %: 52,9-105,6) respectivamente para las recidivas en el primer, segundo y más de tres años. El test de log-rank obtuvo una p (0,221) no significativa.

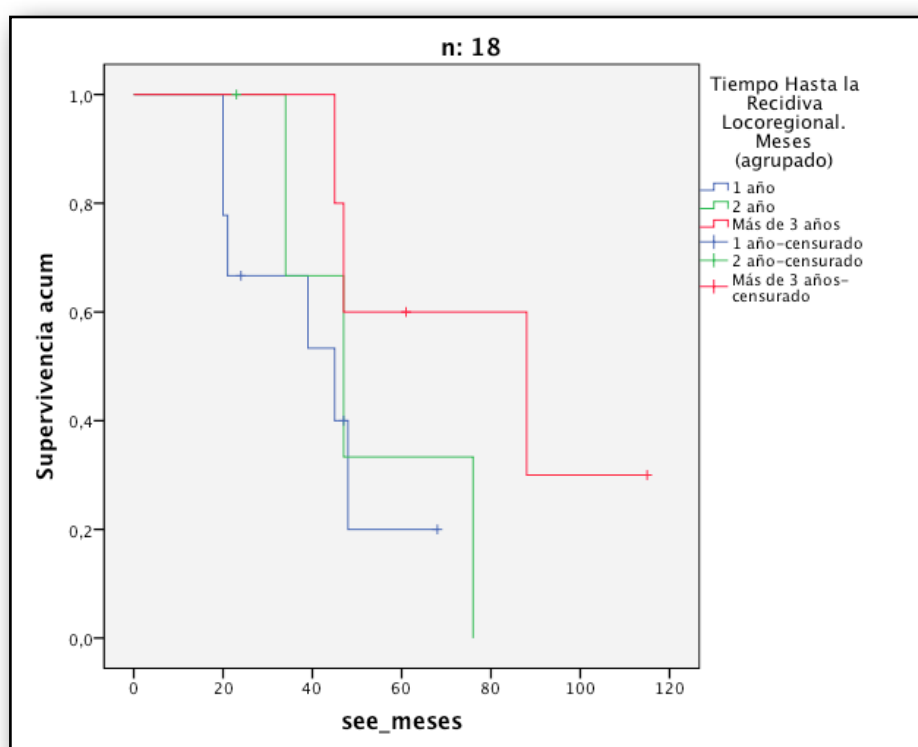
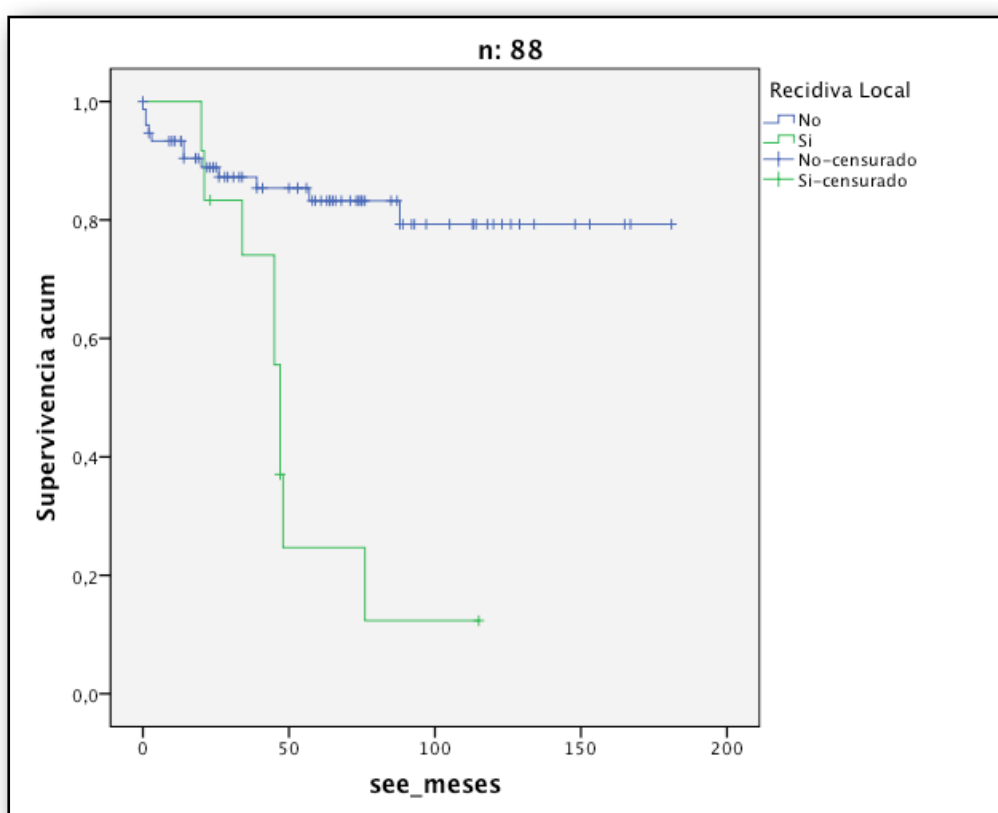


Figura 93. Supervivencia según el tiempo transcurrido hasta la recidiva locorregional.

### **30. Recidiva local.**

Los pacientes que presentaron una recidiva local tuvieron una supervivencia a los tres años del 74,1 % (ET: 0,129) y a los cinco años del 24,7 % (ET: 0,140), mientras que los que no la presentaron tuvieron una supervivencia a los tres años del 87,2 % (ET: 0,04) y a los cinco del 83,2 % (ET: 0,047). [Figura 94]

La media del tiempo de supervivencia para los que presentaron una recidiva fue de 53,1 meses (ET: 8,8, IC95 %: 35,7-70,4) y para los que no fue de 150 meses (ET: 8,16, IC95 %: 134,17-166,15), obteniendo un valor para la p (0,000) en el test de log-rank estadísticamente significativa.



*Figura 94. Supervivencia según la presencia de recidiva local.*

### 31. Recidiva regional.

Los pacientes que presentaron una recidiva regional tuvieron una supervivencia a los tres años del 85,7% (ET: 0,132) y a los cinco años del 51,4% (ET: 0,204), mientras que los que no la presentaron tuvieron una supervivencia a los tres años del 85 % (ET: 0,042) y a los cinco del 75,9% (ET: 0,054)(Figura 95).

La media del tiempo de supervivencia para los que presentaron una recidiva fue de 63,0 meses (ET: 12,38, IC95 %: 38,7-87,3) y para los que no fue de 140,63 meses (ET: 8,56, IC95 %: 123,84-157,42), obteniendo un valor de la p para el test de log-rank de 0,063, no llegando a ser estadísticamente significativa.

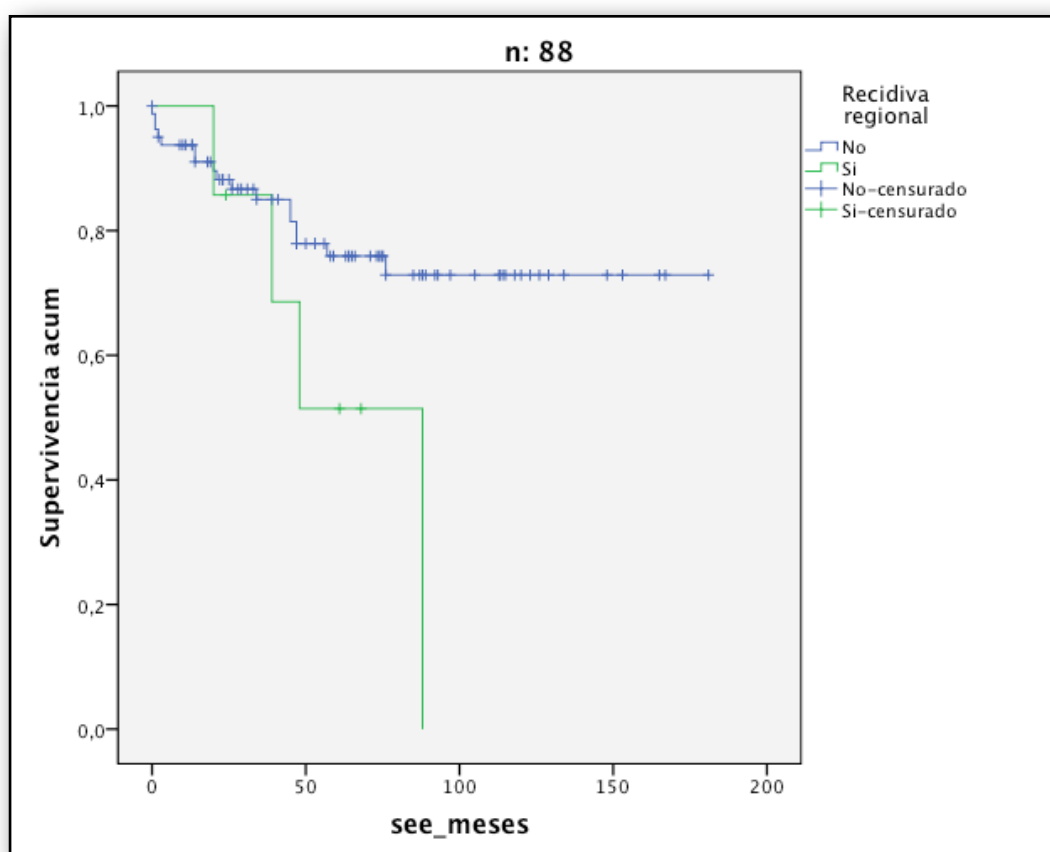
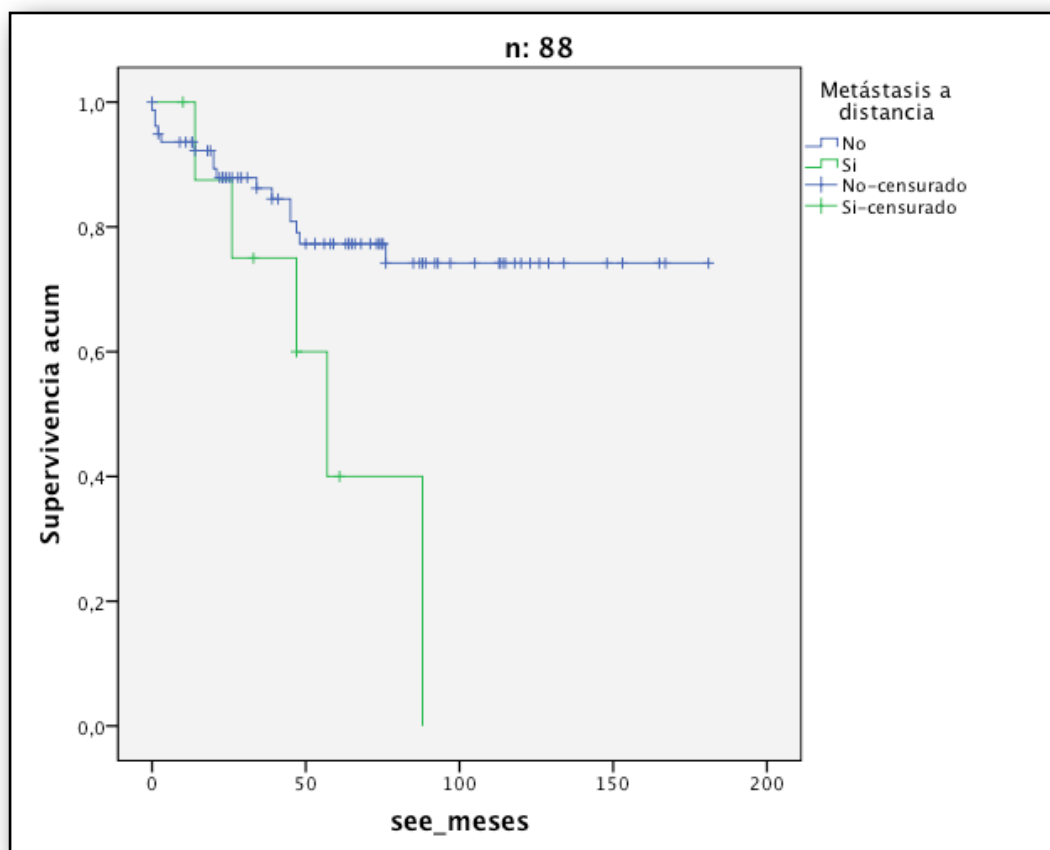


Figura 95. Supervivencia según la presencia de recidiva regional.

### **32. Metástasis a distancia.**

La supervivencia a los tres años de los pacientes que presentaron metástasis a distancia fue del 75 % (ET: 0,153), del 40 % (ET: 0,203) a los cinco años y del 0 % (ET: 0,000) a los diez años, para los pacientes que no presentaron metástasis la supervivencia a los tres años fue del 86,2 % (ET: 0,041), a los cinco años fue del 77,3 % (ET: 0,053) y a los diez años fue del 74,2 % (ET: 0,059) (Figura 96).

La media del tiempo de supervivencia para los que presentaron una metástasis fue de 58,6 meses (ET: 11,5, IC95 %: 36,07-81,2) y para los que no fue de 142,3 meses (ET: 8,51, IC95 %: 125,69-159,05), obteniendo un valor para la p (0,020) en el test de log-rank estadísticamente significativa.



*Figura 96. Supervivencia según la presencia de metástasis a distancia.*



### 33. Segundas neoplasias malignas.

Para calcular la supervivencia en las segundas neoplasias hemos utilizado la supervivencia global. Se observa que la supervivencia a los tres años de los pacientes que presentaron segundas neoplasias fue del 80,8 % (ET: 0,122), del 60,6 % (ET: 0,154) a los cinco años y del 30,3 % (ET: 0,146) a los diez años (Figura 97).

La media del tiempo de supervivencia para los que presentaron una segundas neoplasias fue de 89,39 meses (ET: 18,2, IC95 %: 53,61-125,18) y para los que no fue de 97,58 meses (ET: 9,3, IC95 %: 79,18-115,9), obteniendo un valor para la p (0,646) del test de log-rank no significativa.

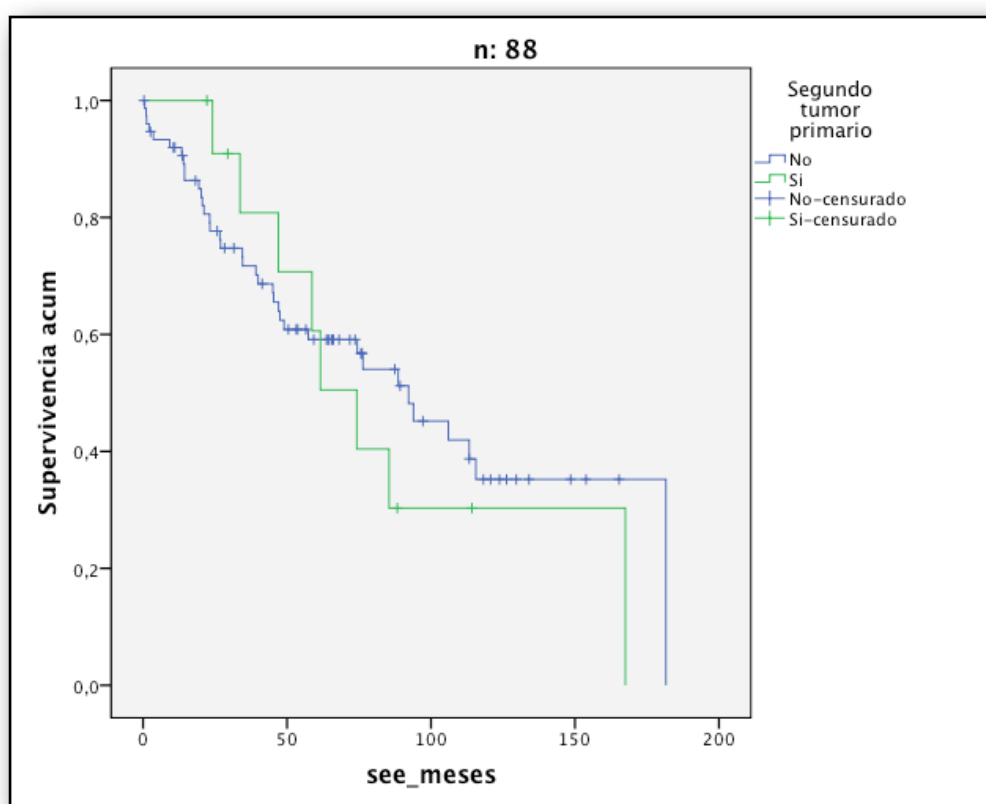


Figura 97. Supervivencia según la presencia de segundos tumores primarios.

### IV.3.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN DE COX.

Se han seleccionado las variables significativas en el análisis de supervivencia y se han relacionado por grupos.

En las variables anatomopatológicas han sido factores independientes que afectaban a la supervivencia los márgenes quirúrgicos, con una *p* de 0,049 y un *Hazard Ratio (HR)* de 3,674 para los márgenes próximos, y una *p* de 0,001 con un *HR* de 10,249 para los márgenes afectos. Las otras dos variables que han afectado a la supervivencia son la infiltración perineural con una *p* de 0,024 y un *HR* de 7,375, y la infiltración del músculo estriado con una *p* de 0,05 y un *HR* de 3,014 (Tabla 122).

*Tabla 122. Regresión de Cox para las variables anatomopatológicas.*

|                                                  | <i>p</i> | HR     | IC95 % |        |
|--------------------------------------------------|----------|--------|--------|--------|
| <b>Márgenes</b>                                  | 0,004    |        |        |        |
| Márgenes próximos                                | 0,049    | 3,674  | 1,006  | 13,419 |
| Márgenes afectos                                 | 0,001    | 10,249 | 2,590  | 40,556 |
| <b>Infiltración inflamatoria peritumoral</b>     | 0,200    |        |        |        |
| Moderada                                         | 0,073    | 2,500  | 0,918  | 6,811  |
| Intensa                                          | 0,438    | 1,658  | 0,462  | 5,947  |
| <b>Infiltración perilinfática o perivascular</b> | 0,098    | 0,179  | 0,023  | 1,377  |
| <b>Infiltración perineural</b>                   | 0,024    | 7,375  | 1,294  | 42,048 |
| <b>Infiltración músculo estriado</b>             | 0,050    | 3,014  | 1,002  | 9,068  |
| <b>Infiltración GL.Salivales</b>                 | 0,903    | 0,934  | 0,312  | 2,794  |
| <b>Adenopatías infiltradas</b>                   | 0,054    | 2,605  | 0,983  | 6,900  |

El tamaño tumoral (T4) se relacionó de manera significativa con la supervivencia con una  $p$  de 0,020 y un  $HR$  de 21,915 (Tabla 123).

La afectación de los ganglios linfáticos cervicales afectaron a la supervivencia con una  $p$  de 0,021, pero siendo significativos por los pacientes clasificados como pN2 con una  $p$  de 0,009 y un  $HR$  de 25,549 (Tabla 123).

Tabla 123. Regresión de Cox para TNM y estadio tumoral.

|                | $p$   | HR     | IC95 % |         |
|----------------|-------|--------|--------|---------|
| <b>pT</b>      | 0,137 |        |        |         |
| pT2            | 0,292 | 2,361  | 0,477  | 11,677  |
| pT3            | 0,223 | 3,117  | 0,501  | 19,402  |
| pT4            | 0,020 | 21,915 | 1,633  | 294,020 |
| <b>pN</b>      | 0,021 |        |        |         |
| pN1            | 0,080 | 4,729  | 0,828  | 27,006  |
| pN2            | 0,009 | 25,549 | 2,215  | 294,715 |
| <b>Estadio</b> | 0,200 |        |        |         |
| Estadio II     | 0,533 | 2,045  | 0,215  | 19,453  |
| Estadio III    | 0,334 | 0,218  | 0,010  | 4,799   |
| Estadio IV     | 0,256 | 0,160  | 0,007  | 3,778   |

Las complicaciones postquirúrgicas obtuvieron una  $p$  de 0,005 con un  $HR$  de 3,846, y las recidivas locales una  $p$  de 0,013 con un  $HR$  de 3,204, siendo factores independientes que se relacionaron con la supervivencia.

*Tabla 124. Regresión de Cox para las variables complicaciones, recidiva local y metástasis a distancia.*

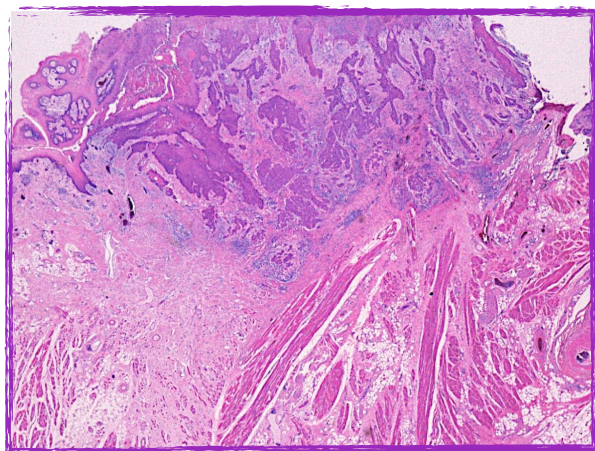
|                                       | <i>p</i> | HR    | IC95 % |       |
|---------------------------------------|----------|-------|--------|-------|
| <b>Complicaciones postquirúrgicas</b> | 0,005    | 3,846 | 1,513  | 9,771 |
| <b>Recidiva local</b>                 | 0,013    | 3,204 | 1,273  | 8,063 |
| <b>Metástasis a distancia</b>         | 0,163    | 2,081 | 0,742  | 5,830 |





## V. DISCUSIÓN

---







## **V.1. Sobre la metodología.**

En relación a la controversia que presenta el método de análisis empleado, nuestro estudio retrospectivo tiene la ventaja de poder conseguir un número elevado de casos en un tiempo no muy largo, 90 pacientes en un periodo de 16 años. Consideramos que es un tamaño muestral aceptable, ya que seleccionamos solo los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente y de una localización muy concreta.

Lo ideal sería poder seleccionar pacientes en estadios precoces o tardíos para ver la evolución a largo plazo, pero para conseguir un tamaño muestral adecuado se necesitaría muchísimo tiempo.

Estos estudios son de bajo coste en material. Se obtuvieron los datos con las historias clínicas cumplimentando el formulario de la Base de Datos del Comité de Tumores de Cabeza y Cuello.

Además no suponen un riesgo para los sujetos ya que se trata de un estudio observacional y no experimental y nos permite el estudio de múltiples causas potenciales de enfermedad.

Las desventajas fueron la pérdida de historias clínicas (tres casos) que no pudieron ser incluidas en el estudio y de información de algunas variables (como el consumo de tabaco después del tratamiento), como también de la fiabilidad de la información aportadas por los pacientes, aunque esto ocurre en todos los estudios retrospectivos.

Al realizar un estudio retrospectivo de 17 años de evolución nos permite obtener un gran tamaño muestral, pero las técnicas quirúrgicas y las opciones reconstructivas van variando, las mejoras en los cuidados anestésicos y postoperatorios también, por lo que pueden influir en la supervivencia de nuestros pacientes.

## **V.2. Sobre las características generales de la población a estudio.**

La edad media de presentación del cáncer de la cavidad oral en la mayoría de los artículos se encuentra alrededor de los 60 años<sup>258, 259, 264, 265, 266</sup>.

El porcentaje de pacientes jóvenes depende de la edad de corte que se seleccione, normalmente está entre 40 y 45 años y suelen representar del 0,4 al 6 % en menores de 40 años<sup>130, 132</sup>. En los pacientes jóvenes tanto el pronóstico como la supervivencia son mejores o peores que en el resto de la población dependiendo de los artículos revisados<sup>132, 133, 135, 136, 266, 267</sup>.

Otros estudios refieren que la supervivencia en los pacientes mayores de 65 años es peor que en el resto, mientras que hay quien manifiesta que no hay diferencia, y que la elección del tratamiento no tiene que estar influenciada por la edad<sup>76, 134</sup>.

En nuestro estudio la edad media fue de 58,88 años (DT: 9,64 años), con un mayor porcentaje de pacientes entre los 51 y los 65 años. El 8,9 % de los pacientes eran menores de 45 años, siendo este porcentaje más elevado que en otros trabajos, aunque menos que en el estudio de Iamaroon et al.<sup>130</sup> cuyos resultados (12,8%) superaban incluso nuestros porcentajes.

La edad media de presentación del carcinoma si se vio influenciada por los hábitos de consumo de nuestros pacientes, siendo inferior en los pacientes fumadores (p: 0,016) y en los bebedores (p: 0,034). Al igual que los resultados observados en el estudio de Schmidt et al.<sup>17</sup>, aunque sus valores no son estadísticamente significativos.

No se encontraron diferencias en cuanto a las recidivas locales, regionales y metástasis a distancia entre grupos. Cabe destacar que el mayor porcentaje de segundos tumores primarios ocurrió en el grupo de edad de 51 a 65 años, sin llegar a ser significativo.

La supervivencia fue menor en el grupo de mayores de 66 años, con una media de tiempo de supervivencia de 85 meses frente a los 140 del grupo de 51 a 65 años, siendo de 101 meses para los menores de 50 años, aunque no llegó a ser significativo (p: 0,145).

Según la bibliografía revisada la proporción entre hombres y mujeres suele ser de 3:1. Se ha observado en estudios más recientes un aumento en la incidencia del cáncer oral en las mujeres llegando a la proporción de 1,3:1<sup>4, 14, 130, 266</sup>. En el carcinoma epidermoide de suelo de boca se encontró una proporción entre hombres y mujeres de 8:1, lo cual puede estar relacionado con el menor consumo de alcohol y tabaco en las mujeres de nuestra región.

No queda claro en la literatura si el sexo femenino presenta un pronóstico y una supervivencia superior o inferior que el sexo masculino<sup>10, 258, 267</sup>. Lopez Abente *et al.*<sup>10</sup> obtienen cifras de supervivencia a los 5 años del 36 % para hombres y del 52 % para mujeres en el cáncer de la cavidad oral y orofaringe. En nuestra muestra la supervivencia a los cinco años en las mujeres fue del 87,5 % y del 69,9 % para los hombres, pero la media del tiempo de supervivencia fue mayor

para los hombres, sin ser estadísticamente significativa. La supervivencia es claramente superior en las mujeres, pero puede ser debido a que solo tenemos diez mujeres en nuestro estudio.

El consumo de tabaco y el de alcohol son factores de riesgo muy importantes para el cáncer de la cavidad oral <sup>17, 18, 267</sup>. En el estudio de Schmitdt et al. <sup>17</sup> encontraban una asociación significativa entre el tabaco y la localización tumoral principalmente en lengua postero-lateral y suelo de boca, sugiriendo que estas localizaciones son especialmente sensibles al efecto carcinógeno local del tabaco. Lo mismo observaron Llewelyn et al. <sup>18</sup>, aunque sin diferenciar la localización en lengua. En el estudio de Correa Pontes et al. <sup>267</sup> no se hallaban diferencias en la supervivencia entre los pacientes fumadores/no fumadores y bebedores/no bebedores.

El consumo de tabaco estaba presente en el 77,8% y el de alcohol en el 55,6% de nuestros pacientes. Todos los pacientes que consumían alcohol también eran fumadores. Si incluimos a los ex-fumadores y ex-bebedores las cifras suben a un 85,6% para los fumadores y un 63,3% para los bebedores. Estos resultados son parecidos a los hallados en el estudio de Llewelyn et al. <sup>18</sup> cuando comparaba las distintas localizaciones de la cavidad oral, observando un mayor consumo de tabaco en pacientes con cáncer de suelo de boca, que llegaba a cifras del 79%.

En nuestro estudio no había una relación estadística entre el consumo y las recidivas locales, regionales o metástasis a distancia, si bien solo un 7,8% de los pacientes en las revisiones indicó que continuaban con el consumo de tabaco, lo cual puede estar severamente sesgado. La supervivencia a los cinco años fue mayor para los no fumadores, del 84,1% frente al 67,2%, pero al realizar el test de log-rank no fue estadísticamente significativo (p: 0,328). Lo cual se corrobora en los estudios de Correa Pontes et al. <sup>267</sup>.

En cuanto al consumo de alcohol y los antecedentes personales, no se observaron diferencias en nuestro estudio.

### **V.3. Sobre el tumor y el tratamiento.**

Los tumores que afectan al suelo de la boca tienen unas características peculiares, ya que tienen la capacidad de invadir rápidamente estructuras adyacentes como la encía adherida pudiendo invadir el periostio o el hueso alveolar de la mandíbula, las glándulas sublinguales, la lengua, etc., además de afectar a la movilidad lingual, la deglución y el control de la saliva <sup>265</sup>. La exéresis de la lesión con márgenes adecuados puede incluir parte de la cara ventral de la lengua, glándulas sublinguales, etc., incluso precisar la realización de mandibulectomías marginales o segmentarias, teniendo que reconstruir el defecto con injertos microquirúrgicos fasciocutáneos u osteocutáneos.

A nivel estético suelen verse más afectados los pacientes con tumoraciones en la línea media, que aunque se reconstruyan pueden quedar con una pérdida de soporte labial o cierta incompetencia, además de la pérdida de altura mandibular, hasta que se pueda realizar la colocación de implantes osteointegrados que permiten la rehabilitación oral y el apoyo labial. Esto es menos perceptible cuando la resección mandibular se realiza en el cuerpo de la mandíbula.

La planificación de la exéresis tumoral y las posibilidades de reconstrucción son muy importantes. Los pacientes se dividen según la clasificación TNM de la AJCC, ya que la supervivencia varía del 65 al 95 % en tumores pequeños (T1-T2) y hasta el 35 % en tumores grandes (T3-T4) <sup>29</sup>.

Es conocido que los tumores de la cavidad oral tienen peor pronóstico a medida que son más posteriores. En nuestra muestra hemos dividido los casos entre suelo de boca anterior o medio y posterior o lateral, observando que las recidivas tumorales se producían en una relación de 2:1 a favor de las zonas laterales, además de que la supervivencia a los cinco años fue menor (67% para la zona lateral o posterior, frente al 77,5 % para la zona media o anterior) sin ser estadísticamente significativo, aunque acercándonos a los resultados mostrados en la literatura.

La mandibulectomía es una técnica quirúrgica muy utilizada en los carcinomas de suelo de boca, tanto la de tipo marginal como la segmentaria. La mandibulectomía marginal consiste en la resección parcial de la mandíbula (normalmente hueso alveolar) dejando suficiente hueso para que exista continuidad, mientras que la segmentaria es una resección en bloque de una porción de mandíbula, sin dejar continuidad entre ambos segmentos. Existe mucha controversia al respecto: Se han estudiado el porcentaje de afectación ósea, la profundidad de la invasión, el patrón (tipo infiltrativo o erosivo), su relación con las recidivas locales y la supervivencia, encontrando resultados dispares en la bibliografía revisada <sup>85, 86, 87, 258, 259, 260</sup>.

El 70 % de nuestros pacientes fueron tratados con mandibulectomías (77,8 % marginales y 22,2 % segmentarias), teniendo afectación ósea tumoral el 25,4% de ellos (n: 63), lo que corresponde a un 42,85 % de las mandibulectomía segmentaria y a un 20,40 % de las marginales. No tenemos información anatomopatológica sobre la profundidad de la invasión, ni el patrón de infiltración. Así pues en nuestro estudio podemos observar una relación estadísticamente significativa al relacionar las mandibulectomías con la localización tumoral (obteniendo un uso mayor de esta técnica en sectores anteriores (p: 0,032)) y con el tamaño tumoral (T2,T3,T4) (p: 0,000). El 42,8 % de

las mandibulectomías fueron reconstruidas con injertos microquirúrgicos (p: 0,004).

La supervivencia es menor en los pacientes a los que se practicaron mandibulectomías, llegando a ser del 63,5 % y del 73 % a los cinco años para las segmentarias y las marginales respectivamente, frente al 78,2 % de los pacientes en los que no se empleó esta técnica. La media de supervivencia fue desde 129 meses para los que no recibieron esta técnica quirúrgica hasta los 95 meses para las segmentarias, con una p de 0,08, no significativa. Esto es lo esperado ya que los pacientes tratados con mandibulectomías segmentarias tenían tumores de mayor tamaño.

La cirugía reconstructiva fue muy utilizada en pacientes con tamaños tumorales entre T2 y T4 (p: 0,000). El colgajo microvascularizado radial del antebrazo fue de elección en tumores pequeños (T2) con mandibulectomías marginales. Actualmente en nuestro Hospital se utilizan con mayor frecuencia los colgajos anterolaterales de la pierna dejando en un segundo plano los colgajos antebraquiales. Para las mandibulectomías segmentarias, al ser necesario tejido óseo para la reconstrucción, se utilizan los colgajos microvascularizados de peroné.

La supervivencia a los cinco años fue mayor en los pacientes con reconstrucciones microquirúrgicas, aunque si observamos a largo plazo (más de siete años), la supervivencia disminuye, siendo menor que en los pacientes sin reconstrucción, no llegando a ser estadísticamente significativo.

La realización de estas técnicas quirúrgicas como la microcirugía (p: 0,000), la traqueotomía (p: 0,000) y la mandibulectomía (p: 0,000)) duplicaron la estancia hospitalaria, con el consiguiente aumento de las complicaciones y del gasto sanitario.

Se realizaron 148 vaciamientos ganglionares cervicales en 86 pacientes, unilaterales en 24 y bilaterales en 62. Los pacientes que tuvieron más complicaciones fueron los que recibieron vaciamientos bilaterales. Todas las recidivas regionales ocurrieron en los pacientes que habían recibido vaciamientos cervicales.

Las complicaciones postquirúrgicas se presentaron en el 24,4 % de los pacientes. Prácticamente todos ellos habían sido tratados con una mandibulectomía (p:0,003), el RR de presentar una complicación fue de 13. Al relacionarlo con la microcirugía (p: 0,01), el RR de presentar una complicación fue del 3,6, y si el paciente recibía una traqueotomía (p: 0,004) el RR era de 4,2.

La supervivencia a los cinco años fue muy inferior en los pacientes que habían sufrido complicaciones (49 % frente al 79,5 %), al igual que la media del tiempo de supervivencia, que prácticamente se duplicó en los pacientes que no tuvieron complicaciones, con una p de 0,000.

Al compararlo solo con los pacientes que habían muerto por causa neoplásica, observamos que el 14,4 % de los que habían fallecido presentaron complicaciones y el 10 % restante estaban vivos, siendo muy significativa (p: 0,000). El RR de fallecer cuando se presenta una complicación postoperatoria fue de 8,378.

Los tratamientos complementarios son fundamentales en el manejo del carcinoma del suelo de la boca, ya que aumentan el control locorregional. La radioterapia postoperatoria y la radio-quimioterapia se utilizan en casos seleccionados que presentan factores de mal pronóstico, tales como metástasis linfáticas (pN2/3), márgenes próximos, invasión ósea, invasión linfovascular o



perineural, diseminación extracapsular, histología de alto grado, tumoraciones grandes mayores de 4 cm localmente avanzadas <sup>104, 105, 106,107,108, 124, 268, 269</sup>.

En el estudio de Patel et al.<sup>104</sup>, el empleo de radioterapia adyuvante postoperatoria fue significativo en el análisis de supervivencia respecto a la supervivencia libre de enfermedad, pero no para la supervivencia global.

Se ha observado que la radio-quimioterapia es más efectiva que la radioterapia postoperatoria sola para el control locorregional del tumor, sin afectar a la supervivencia y aumentando la toxicidad por lo que es aconsejable la elección correcta de los candidatos y evitar pacientes con edad avanzada y mal estado general <sup>268</sup>.

Un 38,8 % de nuestros pacientes recibieron tratamiento con radioterapia sola y un 6,66 % con radio-quimioterapia. Todos fueron valorados de manera individual por el Comité del Cáncer de Cabeza y Cuello. Un paciente tratado con quimioterapia y 4 tratados con radioterapia sola sufrieron metástasis a distancia.

La supervivencia en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia fue del 68,1 % a los cinco años, frente al 74,4 % en el resto de pacientes. La media del tiempo de supervivencia fue de 124 meses para los primeros y de 127 meses para los segundos. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, pero teniendo en cuenta que los pacientes elegidos para un tratamiento coadyuvante fueron los que presentaban mal pronóstico, se aprecia que han mejorado tanto el tiempo como la tasa de supervivencia en estos pacientes, casi igualándose a los que no tenían mal pronóstico.

Los que recibieron quimioterapia tuvieron una supervivencia inferior que el resto llegando a ser del 62 % a los cinco años para los primeros y del 72,3 % para los segundos.

#### **V.4. Sobre el estudio anatomopatológico.**

Los estudios de Bell *et al.* <sup>141</sup> manifiestan que el grado histológico de los tumores de cavidad oral están asociados de forma significativa con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. En el estudio de Jerjes *et al.* <sup>266</sup>, asocian a los tumores moderadamente diferenciados (G2) con las recurrencias tumorales. En otros estudios se han asociado un menor grado de diferenciación con una mayor posibilidad de metástasis y de crecimiento rápido local <sup>143, 144</sup>.

En nuestro estudio cabe destacar que la supervivencia a los cinco años fue un poco menor para Gx-G1 (69%) que para G2-G3 (73,5%), aunque la media de tiempo de supervivencia fue menor para los tumores con menor grado de diferenciación (p: 0,65), sin ser significativo. Lo mismo ocurre en los estudios de Manuel *et al.* <sup>136</sup> y Muñoz Guerra *et al.* <sup>139</sup>, los cuales no encuentran relación entre el grado histológico y la supervivencia.

El grado histológico se relacionó con las recidivas regionales (p: 0,025) en nuestro estudio.

El grosor y la profundidad tumoral son dos parámetros que se estudian en diversos artículos, y se han relacionado con la presencia de metástasis ocultas, afectación linfática y aumento de la mortalidad, reduciendo la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia, incluso en tamaños tumorales pequeños T1-T2 <sup>83, 84, 140</sup>. Lamentablemente, en nuestro estudio solo tenemos la

profundidad tumoral en 31 pacientes, por lo que no hemos podido sacar conclusiones al respecto.

El margen quirúrgico es uno de los factores más importantes que influyen en la supervivencia y en la evolución de los pacientes con carcinoma de la cavidad oral, aumentando la posibilidad de recurrencia local en dos o más veces según la literatura <sup>73, 74, 75, 76</sup>. Se han encontrado márgenes positivos entre el 5 y el 14 % en diversos artículos revisados <sup>75, 76, 77, 86, 141, 152, 155, 156, 157, 158, 259</sup>.

Muradás *et al.* <sup>270</sup> observaban que los tumores en estadios avanzados o tamaños importantes mayores de 4 cm en lengua presentaban márgenes insatisfactorios, y que cirugías más complejas no se asociaban con mejores márgenes quirúrgicos, lo cual es un hecho a tener en cuenta a la hora de decidir el tipo de tratamiento y la reconstrucción.

Actualmente existe mucha controversia en decidir qué margen quirúrgico es suficiente. Wong *et al.* <sup>153</sup> abogan por márgenes de dos mm, antes considerados como próximos, mientras que Chen *et al.* <sup>154</sup> consideran los márgenes próximos (1-5 mm) en estadios precoces de la enfermedad como un factor independiente de mal pronóstico para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad recomendando el tratamiento con radioterapia adyuvante y/o ampliar márgenes.

En el estudio de Binahmed *et al.* <sup>76</sup> obtienen una supervivencia a los cinco años del 69 % para los pacientes con márgenes libres, de un 58 % para los márgenes próximos y de un 38 % (supervivencia media de 31 meses) para los afectados, incrementando en un 90 % el riesgo de muerte en los pacientes con márgenes afectados.

Nuestros pacientes tuvieron márgenes afectos en un 8,9%, próximos en un 38,9% y libres en un 52,5%. Un 50% de los pacientes con márgenes afectos tuvieron recidivas locales, siendo estadísticamente significativo ( $p: 0,007$ ). No se observó relación alguna con las recidivas cervicales o metástasis a distancia. El RR de presentar una recidiva local teniendo márgenes afectos fue de 9.

La supervivencia a los cinco años fue del 81,8% (supervivencia media de 154,8 meses) para los pacientes que tenían márgenes libres, del 70,5% (supervivencia media de 91,7 meses) para los márgenes próximos y del 25% (supervivencia media de 33,87 meses) para los pacientes con márgenes afectos. Comparándolos con los resultados de Binahmed *et al.*<sup>76</sup> que se basaban en tumores de lengua y suelo de boca tenemos una mayor supervivencia en nuestro estudio para los pacientes con márgenes libres y próximos y una media de tiempo de supervivencia similar para los márgenes afectos, con valores estadísticamente significativos ( $p: 0,000$ ).

El infiltrado inflamatorio peritumoral es otro parámetro anatomopatológico que se ha intentado asociar al pronóstico de la enfermedad sin encontrar relación, en el estudio de Martínez-Conde *et al.*<sup>258</sup> se relacionó con las recidivas locales, pero lo achacaron a la mayor dificultad para extirpar la lesión. En nuestra muestra se encuentra una relación entre el infiltrado inflamatorio leve y las recidivas regionales ( $p: 0,098$ ), sin llegar a ser significativa. Aunque la supervivencia si fue significativa encontrando valores del 80% (supervivencia media de 145 meses) a los cinco años para los que presentaban un infiltrado inflamatorio leve, del 61,4% (supervivencia media de 77,34 meses) para los que presentaron un infiltrado moderado y del 30,5% (supervivencia media de 44,9 meses) para los que presentaron un infiltrado inflamatorio intenso con una  $p$  estadísticamente significativa de 0,027, aunque hay que seguir valorando este parámetro.

En múltiples estudios se ha observado que la invasión perilinfática y perivascular son dos de los factores pronósticos más importantes <sup>266</sup>. Curiosamente en el trabajo de Shaw et al. <sup>86</sup> y en el de Martinez-Conde *et al.* <sup>258</sup> no encuentran que la invasión perivascular sea un factor pronóstico en cuanto a la supervivencia en su serie de pacientes.

En nuestro estudio se observó que un 6,7% de pacientes tenían invasión perivascular o perilinfática, de los cuales el 50% tuvieron metástasis a distancia (p: 0,001). El RR de padecer una metástasis a distancia al presentar invasión perilinfática o perivascular fue de 14 veces más que el resto de pacientes, por lo que hay que tenerlo en cuenta tanto en la decisión de el tratamiento coadyuvante como en la detección precoz de metástasis a distancia durante el seguimiento. La supervivencia de estos pacientes a los cinco años fue del 31,3% (supervivencia media de 29 meses), frente al 72,2% del resto de pacientes (supervivencia media de 132 meses), obteniendo valores estadísticamente significativos (p: 0,021).

La infiltración perineural se relaciona con un peor pronóstico, aunque no en todos los estudios. Se ha relacionado con un comportamiento tumoral más agresivo, con el tamaño de la tumoración, con las recurrencias cervicales contralaterales, disminuyendo la supervivencia global y específica por enfermedad <sup>146, 258, 266</sup>. En el estudio de Brandwein-Gensler *et al.* <sup>271</sup> asocian la invasión de nervios anchos mayores de 1 mm con las recurrencias locales y la supervivencia global. Basaran *et al.* <sup>272</sup> refieren que la infiltración perineural se aprecia en un 5-7% de los pacientes.

El 10,8% de nuestros pacientes presentaron invasión perineural, pero no encontramos relación con las recidivas locales como Brandwein-Gensler *et al.* <sup>271</sup>, aunque si con las metástasis a distancia (p: 0,004), llegando a tener estos pacientes un RR de presentar una metástasis 13,6 veces más que un paciente sin infiltración

perineural. La supervivencia se vio más afectada en estos pacientes que en los de la infiltración perivascular o perilinfática, teniendo una supervivencia a los cinco años del 15,9 % (supervivencia media de 35 meses) frente al 76,2 % (supervivencia media de 136 meses) de los pacientes sin infiltración perineural, siendo estadísticamente significativo ( $p: 0,001$ ).

Sobre la necrosis tumoral no hay casi datos en la literatura. En nuestros pacientes se relacionó con las metástasis a distancia siendo casi significativa ( $p: 0,057$ ). La supervivencia a los cinco años para los pacientes con necrosis fue del 55,9 % frente a un 72,7 % en los que no tenían necrosis tumoral. La media de tiempo de supervivencia era la mitad para los pacientes con necrosis tumoral ( $p: 0,117$ ). Esto puede ser debido simplemente a que a mayor tamaño de la lesión, mayor necrosis y mayores posibilidades de infiltración perineural, perilinfática y perivascular.

La infiltración de la musculatura estriada es otro parámetro donde no hay mucha información. En un 44,4 % de nuestros pacientes se informó de afectación de la musculatura estriada. La supervivencia a los cinco años fue mayor en los pacientes que no presentaban infiltrada la musculatura, del 84,5 % (supervivencia media de 144,7 meses) frente a un 55,8 % (supervivencia media de 104 meses) que si la presentaban ( $p: 0,022$ ). Estos datos son lógicos ya que se supone que los pacientes con tumores pequeños no infiltran la musculatura estriada.

En artículos recientes se está valorando la necesidad de la resección de las glándulas sublinguales y submaxilares. Así en el artículo de Basaran *et al.*<sup>272</sup> refieren que el porcentaje de invasión de las glándulas submaxilares es del 4 % y que hay que valorar cada caso para intentar preservarlas. Lo mismo plantean Clark *et al.*<sup>273</sup> con las glándulas sublinguales, alegando que su resección produce mínimos beneficios oncológicos a cambio de aumentar la morbilidad perioperatoria debido a complicaciones cervicales.

En nuestro estudio la afectación de las glándulas salivales menores estuvo presente en un 27,7%, mientras que las mayores (sublinguales y submaxilares) solo estaban infiltradas en un 3,6% de los pacientes. La supervivencia a los cinco años fue menor en los pacientes que tenían las glándulas salivares afectas (mayores y menores), llegando a ser estadísticamente significativo (p: 0,04).

Tanto el estudio de Basaran *et al.* <sup>272</sup> (236 pacientes, 33 en suelo de boca) como el de Clark *et al.* <sup>272</sup> (164 pacientes, 52 en suelo de boca) se basaban en carcinomas de la cavidad oral, con muestras insuficientes en el suelo de la boca para sacar conclusiones categóricas sobre la preservación de las glándulas salivales mayores.

Como hemos mencionado con anterioridad, hay artículos contrapuestos en cuanto a la invasión ósea y su valor pronóstico <sup>86, 260</sup>. De 63 pacientes que fueron sometidos a una mandibulectomía, el 25,4 % presentó infiltración ósea en el estudio histopatológico. No se encontró relación entre la infiltración ósea y las recidivas locales, regionales y a distancia. La supervivencia no se vio afectada por la afectación ósea tumoral.

La presencia de metástasis en los ganglios regionales del vaciamiento cervical reduce a un 50 % la supervivencia a los 5 años. Además, las características clínicas y patológicas específicas de las metástasis ganglionares dan una información adicional respecto a las recurrencias tumorales y a la supervivencia global, y en algunos estudios es el factor pronóstico más importante <sup>164, 259</sup>.

El análisis de supervivencia del estudio de Herranz González-Botas *et al.* <sup>259</sup> según el número de ganglios positivos aislados muestra una supervivencia a los cinco años del 71 %, 52 %, 33 % y 22 % en función de que no se hubiese

aislado ningún ganglio positivo, se hubiese aislado uno, dos o más de dos respectivamente, diferencias éstas altamente significativas.

En nuestros pacientes la afectación ganglionar se observó en un 38,4 %, teniendo sólo un ganglio afectado el 39,4 % y más de uno el 60,6 %, y siendo menores de 1 cm de diámetro el 5,6 %. Nosotros obtenemos valores de supervivencia del 77,9 % (supervivencia media de 149 meses) para los que no tuvieron ganglios positivos y del 57,5 % a los cinco años (supervivencia media de 97 meses) para los que presentaron adenopatías positivas, siendo estadísticamente significativo (p: 0,008).

La invasión o rotura extracapsular es un factor que aumenta las probabilidades de metástasis a distancia y se recomienda el tratamiento sistémico de estos pacientes, al igual que en otros estudios la asocian con recurrencia de la enfermedad cervical <sup>53, 56, 147, 148, 149, 150, 151</sup>.

En nuestra serie de pacientes se encontró la invasión extracapsular en un 27,3 % (9 de 33 pacientes). Las adenopatías que presentaban esta característica medían todas más de 1 cm de diámetro, en contraposición a los resultados del estudio de Don *et al.* <sup>56</sup>, en el que encontraron rotura extracapsular en adenopatías más pequeñas de 10 mm e incluso de 5 mm. Nosotros no encontramos ninguna relación entre las recidivas regionales y las metástasis a distancia con la invasión extracapsular. Esta variable no afectó a la supervivencia, aunque si disminuyó un poco la media del tiempo de supervivencia, sin llegar a ser significativa.

Los pacientes con carcinomas del suelo de la boca son muy propensos a presentar metástasis ocultas (21 a un 62 %) en estadios precoces <sup>81, 82</sup>. En pacientes con tumores de lengua móvil las estadísticas también son elevadas, desde un 22 a un 45 %, por lo que se recomienda la realización de vaciamientos cervicales electivos en estadio II <sup>71, 164</sup>. En otros artículos refieren que es



recomendable la realización de vaciamentos electivos en estadios I y II por el alto porcentaje de diseminación microscópica extracapsular y de depósitos en los tejidos blandos <sup>98, 99</sup>. La supervivencia media de los pacientes N0 es de un 68 % frente a un 46 % en los N1, aunque varía según las series estudiadas <sup>147, 148, 149, 150, 164</sup>.

La supervivencia se ha relacionado con el TNM, principalmente con el tamaño tumoral (T) y las adenopatías cervicales (N) <sup>76</sup>. Se ha asociado el tamaño tumoral (T) con las recidivas locales <sup>271</sup>.

En nuestro estudio las metástasis ocultas se observaron en un 19,8 % de los pacientes clasificados como cN0 inicialmente (17 de 84) y en el 16,67 % de los pacientes clasificados en estadios precoces (I y II).

La supervivencia a los cinco años de nuestros pacientes N0 fue del 79,4 % (supervivencia media de 147 meses), para los N1 fue del 80,8 % (supervivencia media de 114 meses) y para los N2 fue del 45,7 % (supervivencia media de 81 meses), siendo muy significativa ( $p: 0,009$ ). La pequeña diferencia entre N0 y N1 se puede deber a que habían pocos pacientes clasificados como N1. Comparando nuestros datos con otras series observamos que tenemos mejor supervivencia para N0 y para N1.

La mayoría de nuestros pacientes presentaban un tamaño tumoral pequeño (43,3 % pT1 y el 32,2 % pT2). Al observar la supervivencia a los cinco años obtuvimos valores del 85,2 %, 63,5 %, 41,7 % y 64,6 % para T1, T2, T3 y T4a respectivamente, con una media de supervivencia bastante inferior para los pacientes con tumores mayores de 4 cm (T3: 63,28 meses), siendo estadísticamente significativo (0,029). Esto puede ser debido al bajo número de pacientes con esa clasificación, siendo solo seis pacientes clasificados como T3.

Al igual que en el artículo de Herranz Gonzalez-Botas *et al.*<sup>259</sup> nosotros no encontramos relación entre el tamaño tumoral y las recurrencias locales.

Es conocido que el estadio es un factor pronóstico muy importante que está relacionado con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad<sup>76,141, 259, 267</sup>.

Braga Ribeiro *et al.*<sup>137</sup> obtuvieron una supervivencia a los 5 años para el estadio I del 76,7%, para el estadio II del 64,4%, para el Estadio III del 44,8% y para el estadio IV del 25,5 % (p 0,001), mientras que Smee *et al.*<sup>264</sup> obtienen valores del 90% para el estadio I, disminuyendo al 60% para el estadio IV.

En nuestra serie el estadiaje clínico inicial fue del 62,2 % para estadios precoces y del 37,8 % para estadios avanzados, igualándose casi al 50 % al clasificarse según el estadio postquirúrgico. La supervivencia a los cinco años fue del 94,1 % para el estadio I (supervivencia media de 153,53 meses), del 70,1% para el estadio II (supervivencia media de 91,38 meses), del 90% para el estadio III (supervivencia media de 148 meses) y del 55,5 % para el estadio IV (supervivencia media de 103 meses), con una p de 0,01. La supervivencia tan elevada para el estadio III puede ser por la misma causa que para los clasificados como T3, un bajo número de pacientes en estas categorías, en concreto en el estadio III eran 11 pacientes, de los cuales sólo uno murió por causa tumoral.

## V.5. Sobre la evolución.

La presencia de una recidiva local, regional o una metástasis a distancia empeora considerablemente la supervivencia de los pacientes.

La supervivencia global, que es la supervivencia sin distinguir la causa de la muerte, en los cánceres de la cavidad oral a los cinco años tiene un amplio margen del 30-60% según los distintos estudios revisados.<sup>86, 141, 258, 260, 267</sup>

Berrino *et al.*<sup>142</sup> realizaron un estudio con 35.004 casos de carcinomas de cabeza y cuello obteniendo una supervivencia a los cinco años del 34% para varones con cáncer de lengua, de cavidad oral y faringe, siendo los valores más elevados en Islandia, Suiza, etc., que en países del este de Europa.

La supervivencia global al año fue del 93,2% disminuyendo al 57,9% a los 5 años, con una media de supervivencia global estimada de 91 meses. Nuestra muestra se asemeja a los estudios con mejor supervivencia en la literatura. Al compararlo con el estudio realizado en 1992 con pacientes que presentaban un carcinoma de lengua en el Hospital Virgen de la Arrixaca, la supervivencia a los cinco años fue del 34,16%, muy inferior a la que observamos en nuestro estudio, si bien en este estudio se incluyeron pacientes que fueron tratados con radioterapia de forma primaria<sup>262</sup>.

La supervivencia específica por enfermedad a los cinco años está entre el 55 y el 75% según las series, aunque en algunos estudios como el de Brandizzi *et al.*<sup>275</sup> obtienen una supervivencia a los cinco años muy baja de un 39%, lo cual achacan al diagnóstico tardío<sup>76, 259, 274</sup>.

La supervivencia específica por enfermedad (considerando a los muertos por el tumor o por las complicaciones del mismo) al año fue del 94,4 % disminuyendo al 71,7% a los 5 años y al 65,8% a los 10 años, con una media de supervivencia de 131 meses. Estos valores son muy buenos al compararlos con la literatura y con el estudio realizado en el mismo hospital en el año 1992 sobre el cáncer de lengua, obteniendo una supervivencia a los cinco años para un grupo similar de pacientes del 60,12% <sup>262</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad consiste en la supervivencia hasta la presencia de un evento como una recidiva locorregional o metástasis a distancia, encontrando valores a los cinco años del 58% en pacientes con cáncer de lengua y otras localizaciones <sup>141</sup>. Nuestros pacientes tuvieron una supervivencia a los cinco años buena, llegando a un 69,9%, con una media de tiempo de supervivencia de 128 meses.

Los pacientes que presentan recidivas o metástasis tienen un pronóstico muy pobre, disminuyendo la media de supervivencia hasta los seis o los nueve meses. Cuanto antes aparece el evento es peor para la supervivencia, para el pronóstico y para la respuesta al tratamiento <sup>183, 185, 186</sup>.

Las recidivas locales en los carcinomas de la cavidad oral se observaron en un 21 % en el estudio de Shaw *et al.* <sup>86</sup>, donde se comparaban con otros estudios que referían recidivas en un rango del 14 al 37% de los casos.

Sin embargo, en el estudio de Alvarez Marcos *et al.* <sup>276</sup> con respecto a los cánceres de cabeza y cuello, la frecuencia de las recidivas tumorales se sitúa en torno al 2-7%, sobre todo en los primeros dos años del seguimiento, de las cuales el 64 % ocurren durante el primer año disminuyendo progresivamente, mientras que en los carcinomas de la cavidad oral las recidivas locales se dieron en un 20%.

En el estudio de Bell *et al.*<sup>141</sup> la media de supervivencia después de la recurrencia fue bastante superior en los carcinomas de suelo de boca (40 meses) respecto a los de lengua (9 meses).

Las recidivas cervicales aisladas son poco comunes (2 al 7 %) obteniendo unas tasas de supervivencia del 10 al 30 %<sup>195, 197, 198, 199</sup>.

En nuestro estudio el 25,56 % de los pacientes sufrieron recidivas locorregionales o metástasis a distancia. El 12,2 % presentaron solo recidivas locales, el 1,13 % presentó una recidiva locorregional y el 6,8 % tuvieron recidivas regionales. El 75 % de los pacientes presentaron las recidivas locales durante los dos primeros años y las recidivas regionales se produjeron en el 71 % de los pacientes en el primer año.

Según la literatura podemos observar que los factores que más influyen en las recidivas locorregionales son el tamaño tumoral, la presencia de ganglios linfáticos positivos, la rotura extracapsular y los márgenes afectos<sup>86</sup>.

La mayoría de los pacientes con recidivas locales tenían tumoraciones pequeñas (T1-T2) y el 50 % estaban clasificados en estadios I-II. El 20 % de los pacientes que habían fallecido por causa neoplásica fueron pacientes con recidivas locales (p: 0,01). El único parámetro que se asoció de manera firme con las recidivas locales fue la presencia de márgenes quirúrgicos afectos (p: 0,007). La afectación ósea estuvo muy relacionada sin llegar a ser estadísticamente significativa (p: 0,054), al igual que la existencia de una tumoración focal o multifocal (p: 0,054). No hubo relación entre el tamaño tumoral y las recidivas locales.

En nuestro estudio obtuvimos valores bajos de recidiva local respecto a la literatura, pero en los pacientes con recidiva local la mortalidad por el tumor o por causas no tumorales fue para nuestros pacientes del 100%.

Las recidivas regionales estuvieron relacionadas con el grado histológico (p: 0,025), principalmente con los carcinomas moderadamente diferenciados y los que no tenían una clasificación en la diferenciación (Gx). Otro parámetro que estuvo cerca de estar relacionado con las recidivas regionales fue el infiltrado inflamatorio peritumoral (p: 0,098). La supervivencia de los pacientes con recidivas locorregionales fue del 20%, del 33,3% y del 60% a los cinco años cuando se presentaron las recidivas en el primer año, segundo año y en el resto del tiempo respectivamente.

La supervivencia en los pacientes que presentaron recidivas locales fue del 74,1% a los tres años, disminuyendo a un 24,7% a los cinco años, con una media de tiempo de supervivencia de 53,1 meses (p: 0,000).

Al observar los valores de los pacientes con recidivas regionales obtuvimos mejores resultados, con una supervivencia a los cinco años del 51,4% y una media de 63 meses (p: 0,063), sin llegar a ser estadísticamente significativa.

Aunque presentamos mejores porcentajes de recidivas locorregionales con mayor tiempo medio de supervivencia, el tratamiento de las recidivas tiene que ser más exhaustivo para mejorar la supervivencia siempre haciendo una balanza con la calidad de vida.

Las metástasis a distancia son otro problema importante en los pacientes con cáncer de la cavidad oral. Se ha descrito que pueden ocurrir entre un 5 y un 25%, principalmente en pacientes con enfermedad locorregional y enfermedad

cervical (N1-N2-N3), y se han relacionado de forma muy importante con la invasión extracapsular <sup>266</sup>.

En el estudio de Bell *et al.* <sup>141</sup> encontraban que las metástasis a distancia fueron más frecuentes en los pacientes con carcinoma de suelo de boca que en los carcinomas de lengua.

Mientras que Merkx *et al.* <sup>277</sup> estudiaron a 102 pacientes con carcinoma de lengua y suelo de boca concluyendo que la efectividad del seguimiento a los 10 años, incluso en pacientes con estadios precoces, está muy limitada, por lo que abogan por el cese de las visitas a los 5 años.

El 10,2 % de nuestros pacientes sufrieron metástasis a distancia, de los cuales dos pacientes habían tenido recidivas locales uno y dos años antes, y otros dos recidivas regionales, uno de ellos coincidiendo con la recidiva regional y el otro al año de la misma. El 44,9 % aparecieron durante los dos primeros años del seguimiento. La supervivencia a los cinco años fue del 40 %, pero a los diez años bajaba al 0 %. La media del tiempo de supervivencia fue de 58 meses (p: 0,02).

Los parámetros que se relacionaron con la presencia de metástasis a distancia fueron el tamaño tumoral (p: 0,049), la invasión perineural (p: 0,000) y la invasión perilinfática (0,001). La necrosis tumoral estuvo cerca de ser estadísticamente significativa ( p: 0,057), y al relacionarla con el tamaño tumoral se observó que el 76 % se encontraban en tumores menores de 4 cm de diámetro (T1-T2), lo cual sería al contrario de lo esperado, por lo que es un parámetro que merece un estudio más exhaustivo.

Los segundos tumores primarios son frecuentes en los pacientes con cáncer de la cavidad oral. A veces son difíciles de distinguir de recurrencias locorregionales y provocan una disminución de la supervivencia <sup>208, 209, 210, 211, 212</sup>,

<sup>213</sup>. Hsu *et al.* <sup>279</sup> observaron que si los segundos primarios se localizan en la región de cabeza y cuello suelen tener mejor pronóstico que en el resto de áreas. En el artículo de Smee *et al.* <sup>264</sup> encontraron un 29 % de segundos tumores primarios, aunque el periodo de seguimiento de los pacientes fue de 59 años.

El 13,6 % de nuestros pacientes presentaron un segundo tumor primario, siendo diagnosticados en el 66,67 % de los casos en los primeros cinco años de seguimiento. La mayoría de ellos se observaron en pacientes con tamaños tumorales pequeños y sin afectación cervical por el tumor. Al relacionarlo con los estadios postquirúrgicos el 50 % se dieron en pacientes con estadios precoces, lo cual es de esperar ya que tienen una supervivencia más larga.

La supervivencia de estos pacientes se ha realizado en función de la supervivencia global, no como en el resto de parámetros, en que se utilizó la supervivencia específica por enfermedad, obteniendo valores del 60 % a los cinco años y del 30 % a los diez años, con unas medias de tiempo de supervivencia similares a los pacientes que no habían presentado este evento (89 meses frente a 97 meses, p: 0,646).

Brandwein-Gensler *et al.* <sup>271</sup> al realizar la regresión de Cox en su estudio vieron que el patrón de invasión, la invasión perineural y la respuesta linfocítica eran factores independientes y significativos para la recurrencia local y la supervivencia global; en el artículo de Smee *et al.* <sup>264</sup> encontraron como variables independientes el tipo de tratamiento, el tamaño tumoral (TNM-T) y los márgenes tumorales en relación a la supervivencia libre de enfermedad ( sólo locorregional); mientras que en el estudio de Jerjes *et al.* <sup>266</sup> encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la edad de presentación del tumor primario y el grado tumoral. Herranz González-Botas *et al.* <sup>259</sup> refieren significativos para la supervivencia específica por enfermedad el estadio, el



tamaño tumoral (TNM: T), la presencia de adenopatías cervicales afectas (TNM: N) y la presencia de márgenes afectos.

En nuestro estudio hemos encontrado como variables independientes que afectan a la supervivencia el tamaño tumoral (T4), la afectación ganglionar (pN2), los márgenes afectos y la infiltración perineural, como los factores más significativos y que tenían mayor relación.

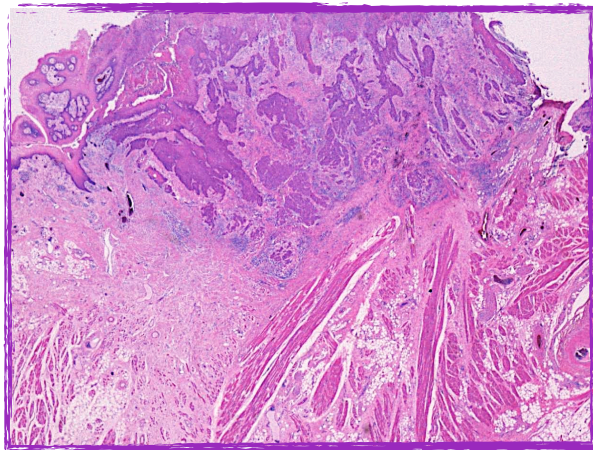
En los pacientes que tenían tamaños tumorales clasificados como T4 se multiplica por 21,91 el riesgo de fallecer, lo mismo ocurre con los pN2 con valores de 25,549. A los pacientes que presentaron los márgenes afectos se les multiplica por 10,249 y a los que presentan infiltración perineural por 7,375.

También los márgenes próximos, la infiltración de la musculatura estriada, las complicaciones postquirúrgicas y las recidivas locales eran significativos y estaban relacionados aunque presentaban *HR* menores, comprendidos entre 3,014 y 3,846.



## VI. CONCLUSIONES

---





1. El consumo de tabaco y el de alcohol influyen disminuyendo la edad de presentación del carcinoma epidermoide de suelo de boca
2. El carcinoma epidermoide de suelo de boca en la Región de Murcia es llamativamente más frecuente en hombres que en mujeres al compararlo con la mayoría de series revisadas, no existiendo un aumento de la incidencia de este cáncer en el sexo femenino en los últimos 20 años.
3. El riesgo relativo de presentar complicaciones postquirúrgicas aumenta considerablemente en primer lugar en los pacientes tratados con mandibulectomías (RR: 13), en segundo lugar con las traqueostomías (RR: 4,2) y en tercer lugar con el uso de las reconstrucciones microquirúrgicas (RR: 3,6). Cualquier complicación postquirúrgica empeora el pronóstico vital del paciente, aumentando el riesgo de fallecer 8,37 veces sobre los que no la han presentado.
4. La presencia de márgenes quirúrgicos afectos aumenta el riesgo de presentar recidivas locales, mientras que la infiltración perivascular o perilinfática y la infiltración perineural aumentan el riesgo de presentar una metástasis a distancia.
5. La supervivencia específica por enfermedad está afectada negativamente por los siguientes factores: Las complicaciones postquirúrgicas, los márgenes afectos y próximos, el infiltrado inflamatorio peritumoral, la infiltración perivascular o perilinfática, la infiltración perineural, la infiltración de la musculatura estriada, la infiltración de las glándulas salivales menores y mayores, la presencia de adenopatías cervicales positivas, la clasificación ganglionar (pN), el tamaño tumoral (pT), el estadio tumoral, el tiempo transcurrido entre la cirugía y la recidiva, las recidiva locales y las metástasis a distancia.

6. La infiltración ósea no influye en la supervivencia, ni está relacionada con las recidivas locales o regionales, ni con las metástasis a distancia.

7. El tamaño tumoral (T4), la afectación ganglionar (pN2), los márgenes afectos, los márgenes próximos, la infiltración perineural, la infiltración de la musculatura estriada, las complicaciones postquirúrgicas y las recidivas locales afectan de forma independiente a la supervivencia específica por enfermedad.

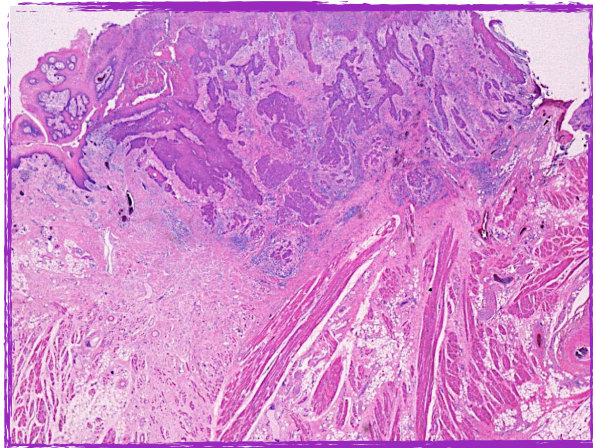






## VII. Bibliografía

---





1. Bouchet. A, Cuilleret. J. Anatomía descriptiva, topográfica y funcional. Cara - Cabeza Órganos de los Sentidos. Ed. Médica Panamericana. 1979. p. 69128.
2. Netter H. Atlas de Anatomía Humana. Segunda edición. Masson. 2001. p. 45-56.
3. McGurk. M, Goodger. N.M. Head and Neck cancer and its treatment: historical review. Br J of Oral Maxillofac Surg. 2000; 38:209-220.
4. Lopez-Davis A, Martín-Granizo R. Cirugía Oral y Maxilofacial. Tercera edición. España:ED Panamericana. 2012. p. 365-79.
5. Plan de salud de la Región de Murcia. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es). (Acceso el 10 de mayo, 2013).
6. Chirlaque MD, Valera I, Tortosa J, Párraga E, Lopez-Rojo C, Salmerón D, *et al*. Incidencia de cáncer en la región de Murcia 1997-1998. Registro de Cáncer de Murcia. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).(Acceso el 10 de mayo, 2013).
7. Chirlaque MD, Salmeron D, Valera I, López-Rojo C, Tortosa J, Párraga E, *et al*. Incidencia de cáncer en la región de Murcia 2000-2001. Registro de Cáncer de Murcia. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).(Acceso el 20 de mayo, 2013).
8. Petersen PE. Global data on incidence of oral cancer. Oral Health Programme. Health Promotion. Department of Chronic Diseases and Health Promotion Noncommunicable Diseases and Mental Health cluster. Available at: [http://www.who.int/oral\\_health/media/en/orh\\_report03\\_en.pdf](http://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf). (Acceso el 10 de mayo, 2013).

9. Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, López-Rojo C, Párraga E, Salmeron D, *et al.* Casos y Tasas de Incidencia de Cáncer en la Región de Murcia 1983-2003. Murcia: Consejería de Sanidad y consumo; Dirección general de Salud Pública, 2009. Disponible en [www.murciasalud.es](http://www.murciasalud.es).(Acceso el 10 de mayo, 2013).

10. Lopez-Abente G. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005; 23-25, 71-76. [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc\\_est2.pdf.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf) (Acceso el 10 de Mayo 2013).

11. Funk GF, Hynds L, Robinson RA, Zhen W, Trask D, Hoffman H. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A national cancer data base report. *Head Neck*. 2002;24:165-180.

12. Chen J, Eisenberg E, Krutchkoff DJ, Katz RV. Changing trends in oral cancer cancer in the United States, 1935 to 1985: a Connecticut study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991;49:1152-1158.

13. Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients younger than 40 years. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:268-275.

14. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Epithelial pathology. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. *Oral and maxillofacial pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2002. p. 356-366.

15. Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:203-212.

16. Dhar PK, Rao TR, Sreekumaran Nair N, Mohan S, Chandra S, Bhat KR, *et al.* Identification of risk factors for specific subsites within the oral and oropharyngeal region-A study of 647 cancer patients. *Indian J Cancer.* 2000;37:114-122.
17. Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:1055-1058.
18. Llewelyn J, Mitchell R. Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: A 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32:146-152.
19. Kurumatani N, Kirita T, Zheng Y, Sugimura M, Yonemasu K. Time trends in the mortality rates for tobacco-and alcohol-related cancers within the oral cavity and pharynx in Japan, 1950-94. *J Epidemiol.* 1999;9(1):46-52.
20. Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer.* 1994;73(3):509-513.
21. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: A case control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000;36(2):170-174.
22. Benowitz NL, Pérez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(2):108-115.

23. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, *et al.* Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122:155-164.
24. Kerawala CJ. Oral cancer, smoking and alcohol: the patients' perspective. *British Jour of Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:374-376.
25. Betiol J, Villa LL, Sichero L. Impact of HPV infection on the development of Head and Neck Cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(3):217-226.
26. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people- a comprehensive literature review. *Oral Oncology*. 2001;37(5):401-418.
27. Butt FM, Chindia ML, Rana F, Machigo FG. Pattern of head and neck malignant neoplasms in HIV-infected patients in Kenya. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:907-911.
28. Sachdev R, Mandal AK, Singh I, Agarwal AK. Progressive rise of c fos expression from premalignant to malignant lesions of oral cavity. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E683-686.
29. Ghali GE, Connor MS. Oral Cancer: Classification, Staging, and Diagnosis. En: Miloro M. Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery. 2<sup>a</sup> Ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 617-658.
30. Marx RE, Stern D. Premalignant and Malignant epithelial Tumors of Mucosa and Skin. *Oral and maxillofacial Pathology: A rationale for treatment*. Chicago: Quintessence Publising. 2002. p. 283-329.

31. Haddadin KJ, Soutar DS, Webster MH, Robertson AG, Olivert RJ, MacDonald DG. Natural history and patterns of recurrence of tongue tumours. *British Journal of Plastic Surgery*. 2000;53:279-285.
32. Pandey M, Prakash O, Santhi WS, Soumithram CS, Pillai RM. Overexpression of COX-2 gene in oral cancer is independent of stage of disease and degree of differentiation. *Int. J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:379-383.
33. Friedlander P. Genomic instability in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2001;23:683-691.
34. Wenghoefer M, Pantelis A, Dommisch H, Reich R, Martini M, Allam P, *et al*. Decreased gene expression of human B-defensin-1 in the development of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(7):660-663.
35. Durazzo M, Nabuco CE, Brandao JS, Potenza A, Costa P, Takeda F, *et al*. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: Increasing incidence in women, predominance of advance local disease, and low incidence of neck metastasis. *Clinics*. 2005;60(4): 293-298.
36. Cabral MJ, Galbiatti AL, Rebolho LM, Marucci GH, Russo A, Torreglosa M, *et al*. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(5): 307-313.
37. Riaz A, Shreedhar B, Kamboj M, Natarajan S. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *Springerplus*. 2013;2(1):95.

38. Fontes KB, Cunha KS, Rodrigues FR, Da Silva LE, Dias EP. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz Oral Res.* 2013;27(2):122-127.
39. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005;34:521-527.
40. Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol.* 1983;109:735-742.
41. Tandon S, Shahab R, Benton JL, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspirations cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2008;30:1246-1252.
42. Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Cytopathol.* 1997;17:70-73.
43. Righi PD, Kopecky KK, Caldermeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of ultrasound fine-needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck.* 1997;19(7):604-610.
44. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Knecht P, Marres HA, Spoelstra HA, *et al.* The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastasis in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(5):1027-1032.



45. Chiu-Lung R, Chan JY. Effect of previous radiotherapy on cervical lymph node fine-needle aspiration cytology diagnostic accuracy in head and neck cancers. *Laryngoscope*. 2012;122(8):1779-81.
46. Kushraj T, Chatra L, Shenai P, Rao PK. Bone invasion in oral cancer patients: a comparison between Orthopantomograph, conventional computed tomography, and single positron emission computed tomography. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(4):438-41.
47. Momin MA, Okochi K, Watanabe H, Imaizumi A, Omura K, Amagasa T, *et al*. Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: comparison with conventional panoramic radiography. *Eur J radiol*. 2009;72(1):75-81.
48. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(5):454-457.
49. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2.616 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *Laryngoscope*. 2011;121(2):304-309.
50. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, *et al*. Head and Neck squamous cell carcinoma (HNSCC)-detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(6):919-927.

51. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):949-953.
52. Jerjes W, Upile T, Radhi H, Petrie A, Abiola J, Callear J, *et al.* cTNM vs. pTNM: the effect of not applying ultrasonography in the identification of cervical nodal disease. *Head Neck Oncol*. 2012;12;5(4):47.
53. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, de Rooy JW, de Wilde PC, Slootweg PJ, *et al.* Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37:535-541.
54. Brown JS, Griffith JF, Phelps PD, Browne RM. A comparison of different imaging modalities and direct inspection after periosteal stripping in predicting the invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32:347-359.
55. Slootweg PJ, Müller H. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989;17:69-74.
56. Debra MD, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1995;105:669-674.
57. Rumboldt Z, Day TA, Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral Oncol.* 2006;42(9):854-65.

58. Sadick M, Schoenberg SO, Hoermann K, Sadick H. Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer. *Head Neck Surgery*. 2012;11:1-24.
59. McGuirt WF, Greven K, Williams D, Keyes JW Jr, Wason N, Cappellari JO, *et al*. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck*. 1998;20:208-215.
60. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, *et al*. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advance-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch otolaryngol. Head Neck Surg*.2006;132:12-16.
61. Goshen E, Yahalom R, Talmi YP, Rotenberg G, Oksman Y, Zwas ST. The role of gamma-Pet in the evaluation of patients with recurrent squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:386-390.
62. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, *et al*. Impact of 18F-2-fluorodesoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2007;117:1173-1179.
63. Brun E, Kjellén E, Tennvall J, Ohlsson T, Sandell A, Perfekt R, *et al*. FDG PET studies during treatment:prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002;24:127-135.
64. Hain S. Positron emission tomography in cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43:1-6.

65. Higuera Suñé MC, López Ojeda A, Narváez García JA, De Albert De Las Vigo M, Roca Mas O, Perez Sidelnikova D, *et al.* Use of angioscanning in the surgical planning of perforator flaps in the lower extremities. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1207-1213.
66. Chen SY, Lin WC, Deng SC, Chang SC, Fu JP, Dai NT, *et al.* Assessment of the perforators of anterolateral thigh flaps using 64-section multidetector computed tomographic angiography in head and neck cancer reconstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(10):1004-1011.
67. Garvey PB, Chang EI, Selber JC, Skoracki RJ, Madewell JE, Liu J, *et al.* A prospective study of preoperative computed tomographic angiographic mapping of free fibula osteocutaneous flaps for head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):542e-550e.
68. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC: Lip and oral cavity. AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010,29-40.
69. Sanchez JD, Sicilia MA, Capitán LM, Labrot I, Martinez-Villalobos S, Valencia E. Profundidad tumoral en el carcinoma epidermoide lingual. Repercusiones diagnósticas. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac.* 2007;29(1):33-42.
70. Pandey M, Rao P, Das SR, Mathews A, Chacko EM, Naik BR. Patterns of mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma of the mandibular region. *World Journal of Surgical Oncology.* 2007;5:12.
71. Nomura T, Shibahara T, Cui NH, Noma H. Patterns of Mandibular Invasion by Gingival Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1489-1493.

72. Brown JS, Lowe D, Kalavrezos N, D'Souza J, Magennis P, Woolgar J. Patterns of invasion and routes of tumor entry into the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002; 24:370-383.
73. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol*. 2002;38:500-503.
74. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1990;160:410-414.
75. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32:30-34.
76. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol*. 2007;43:780-784.
77. Weijers M, Snow GB, Bezemer DP, Van der Wal JE, Van der Waal I. The status of the deep surgical margins in tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma and risk of local recurrence; an analysis of 68 patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2004;33:146-149.
78. Chen YW., Yu EU, Wu TH, Lo WL, Li WI, Kao SY. Histopathological factors affecting nodal metastasis in tongue cancer: analysis of 94 patients in Taiwan. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2008;37:912-916.
79. Sah K, Kale A, Hallikerimath S. Basaloid squamous cell carcinoma involving floor of the mouth. *Jou Oral Maxillo Facial Pathology*. 2009;12:61-63.

80. Yu GY, Gao Y, Peng Y, Chen Y, Zhao FY, Wu MY. A clinicopathologic study on basaloid squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37:1003-1008.
81. Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, *et al.* Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: a 20 year review. *Head and Neck.* 1997;19:400-405.
82. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriot S, Haughey B, Chao C, *et al.* Analysis of treatment results for floor of the mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:1764-1772.
83. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Selective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007;29:3-11.
84. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115:1489-1497.
85. Shah JP, Patel SG. *Cirugía y Oncología de Cabeza y Cuello.* 3 ed. Elsevier. 2004. p. 173-234.
86. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Stat C, Rogers SN, *et al.* The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2004;26:861-869.

87. Tei K, Totsuka Y, Iizuka T, Ohmori K. Marginal Resection for Carcinoma of the Mandibular Alveolus and Gingiva Where Radiologically Detected Bone Defects Do Not Extend Beyond the Mandibular Canal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:834-839.
88. Day TA, Girod DA. Oral cavity reconstruction. New York: Taylor&Francis. 2006. p.177-204, 327-346.
89. Wolff KD, Hölzle F. Elevación de colgajos microvasculares. Un abordaje sistemático. *Amolca.* 2007. p. 1-20,39-64,107-158.
90. Blackwell KE, Azizzadeh B, Ayala C, Rawnsley JD. Octogenarian free flap reconstruction: Complications and cost of therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:301-306.
91. Wei FC, Demirkan F, Chen HC, Chuang DC, Chen SH, Lin Ch, *et al.* The Outcome of Failed Free Flaps in Head and Neck and Extremity Reconstruction: What Is Next in the Reconstructive Ladder?. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108:1154-1160.
92. Loeffelbein DJ, Hölzle F, Wolff KD. Double-skin paddle perforator flap from the lateral lower leg for reconstruction of through-and-through cheek defect – a report of two cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35:1016-1020.
93. Blackwell KE. Update on microvascular free tissue transfer: new trends and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 8:294-299.

94. Cheng MH, Saint-Cyr M, Ali RS, Chang KP, Hao SP, Wei FC. Osteomyocutaneous peroneal artery-based combined flap for reconstruction of composite and en bloc mandibular defects. *Head Neck*. 2009; 31: 361-370.
95. Myers EN, Gastman BR. Neck dissection: An Operation in Evolution. *Arch Otorlaryngol head Neck Surg*. 2003;129:14-25.
96. Ferlito A, Gavilan J, Bucley JG, Shaha AR, Miodonski AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: Fact and Fiction. *Head & Neck*. 2001;23:804-808.
97. Robbins KT, Clayman G, Levine P, Medina J, Sessiona R, Shasa A, *et al*. Neck dissection clasification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751-758.
98. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: The prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck*. 2002;24:258-261.
99. Cheng A, Schmidt BL. Management of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am*. 2008;20:477-497.
100. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *British Journal of Oral and Maxillofac Surg*. 1999;37:205-209.
101. Byers RM, Clayman GL, McGill D, Andrews T, Kare RP, Roberts DB, *et al*. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: Patterns of regional failure. *Head Neck*. 1999;21:499-505.



102. Finn S, Toner M, Timon C. The node-negative neck: Accuracy of clinical intraoperative lymph node assesment for metastatic disease in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2002;112:630-633.
103. Khafif A, Lopez-Garza JR, Medina JE. Is dissection of the level IV necessary in patient with T1-T3 N0 tongue cancer?. *Laryngoscope*. 2001;111:1088-1090.
104. Patel RS, Clark JR, O'Brian CJ. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. *Head Neck*. 2008; 30:1231-1236.
105. Kolli VR, Datta RV, Orner JB, Hicks WL, Lorce TR. The role of Supraomohyoid Neck Dissection in patients with positive nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:413-416.
106. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of hte head and neck. *Laryngoscope*. 2002;112:434-438.
107. Nikolarakos D, Bell RB. Management of the node-positive neck in oral cancer. *Oral Maxilofacial Surg Clin N Am*. 2008; 20:499-511.
108. Schiff BA, Roberts DB, El-Naggar A, Garden AS, Myers JN. Selective vs Modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy vs observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:874-878.
109. Salazar CI, Gallana S, Pérez A, Torres J, Rollan A, Mayorga F. Estudio preliminar del ganglio centinela en el cáncer oral: a propósito de 12 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxillofac*. 2004;26(3):155-163.

110. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O, *et al.* Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope*. 2012;122(8):1782-1788.
111. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN, *et al.* Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:970-974.
112. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological Features of Occult Metastasis Detected by Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:111-115.
113. Werner JA, Düne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, *et al.* The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck*. 2004;26: 603-611.
114. Kontio R, Leivo I, Leppänen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck*. 2004;26:16-21.
115. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG, *et al.* The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol head neck Surg*. 2002;128:1287-1291.
116. Song S. General principles of radiation therapy for head and neck cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Acceso el 20 de mayo,2013).
117. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck*. 2007;29(4):387-400.

118. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, *et al.* Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-136.
119. Pisani L, Lockman D, Jaffray D, Yan D, Martinez A, Wong J. Setup error in radiotherapy: on-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):825-839.
120. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(3):779-788.
121. Salama JK, Haddad RI, Kies MS, Busse PM, Dong L, Brizel DM. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):725-733.
122. Song S. Definitive radiotherapy for advanced head and neck cancer: Dose and fractionation schedule. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Acceso el 20 de mayo,2013).
123. Brown JS, Shaw RJ, Bekiroglu F, Rogers SN. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Br J of Oral and Maxillofacial Surg.* 2012;50:481-489.
124. Pederson AW, Salama JK, Witt ME, Stenson KM, Blair EA, Vokes EE. Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Organ Preservation of Locoregionally Advanced Oral Cavity Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:356-361.

125. Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS, Kies MS, Shin DM, Byers RM. Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: A case series. *Head Neck*. 2005;27:748-756.
126. Brockstein BE, Vokes EE. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Approaches combining chemotherapy and radiation therapy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Acceso el 20 de mayo, 2013).
127. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for squamous cell carcinoma of the head and neck. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Acceso el 20 de mayo, 2013).
128. Simone CB, Ly D, Dan TD, Ondos J, Ning H, Belard A, *et al*. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2011;101(3):376-82.
129. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol*. 2003;48(2):139-155.
130. Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantararak S, Prapayasatok S, Jittidecharaks S. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2004; 33:84-88.
131. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, *et al*. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years. *JAMA*. 2005;294:681-690.

132. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A matched-pair analysis. *Head Neck*. 1998;20:363-368.
133. Mathew E, Pandey M, Mathewy A, Thomasz G , Sebastian P, Krishnan M. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Among Young Indian Adults. *Neoplasia*. 2001;3:273-277.
134. Bhattacharyya N. A Matched Survival Analysis for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the Elderly. *Laryngoscope*. 2003;113:368-372.
135. Lee CC, Ho HC, Chen HL, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2007;127:1214-1217.
136. Manuel S, Raghavan SK, Pandey M, Sebastian P. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2003;32:167-173.
137. Braga KC, Kowalski LP, Oliveira MR. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:219-228.
138. Farwell DG, Reilly DF, Weymuller EA, Greenberg DL, Staigner TO, Futran NA. Predictors of perioperative complications in Head and Neck patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:505-511.

139. Muñoz-Guerra MF, Capote AL, Gómez EM, Gamallo C. Estadios precoces de cáncer oral: pronóstico en relación con gradación histológica, linfagiogénesis intratumoral y expresión de factor de crecimiento endotelial vascular Tipo-C (VEGF-C)\*. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac.* 2006;28(1):25-40.
140. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, Patel SG, O'Sullivan B, Lee N, *et al.* Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer.* 2013;119(6): 1168-1176.
141. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue Cancer: Is There a Difference in Survival Compared With Other Subsites in the Oral Cavity? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:229-236.
142. Berrino F, Gatta G. Variation in Survival of Patients with Head and Neck Cancer in Europe by the Site of Origin of the Tumours. Eurocare Working Group. *Eur J Cancer.* 1998;34(14):2154-2161.
143. Ajudarte M, Nikitakis NG, Reynolds MA, Ord RA, Sauk J. Biomarkers Predictive of Lymph Node Metastases in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60:142-147.
144. Russolo M, Giacomarra V, Papanikolla L, Tirelli G. Prognostic Indicators of Occult Metastases in Oral Cancer. *Laryngoscope.* 2002;112:449-452.

145. Wing AP, Lam KJ, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, *et al.* Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma- a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy gradind, Martinez-Gimeno Score, and pathologic features. *Head Neck*. 2002;24:513-520.
146. González-García R, Naval-Gías L, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF, Díaz-González FJ. Metástasis cervical contralateral en el carcinoma epidermoide de la cavidad oral. Estudio clínico analítico retrospectivo en 315 pacientes primariamente tratados con cirugía. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2008;30(3):157-171.
147. Woolgar. JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:175-180.
148. Amar A, Chedid HM, Rapoport A, Cernea CR, Dedivitis RA, Curioni OA, *et al.* Prognostic significance of the number of lymph nodes in elective neck dissection for tongue and mouth floor cancers. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(2):22-26.
149. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:181-186.
150. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncology*. 2002; 38:3-5.

151. Noguchi M, Kido Y, Kubota H, Kinjo H, Kohama G. Prognostic factors and relative risk for survival in N1–3 oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis using Cox's hazard model. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999;37:433-437.
152. McMahon JD, Devine JC, Hetherington J, Bryson G, McLellan D, MacIver C, *et al.* Involved surgical margins in oral and oropharyngeal carcinoma-an anatomical problem?. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49:172-175.
153. Wong LS, McMahon J, Devine J, McLellan D, Thompson E, Farrow A, *et al.* Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:102-108.
154. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Lou PJ. The impact of pathologic close margin on the survival of patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology.* 2012;48:623-628.
155. Kovács AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004;33:447-453.
156. Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, *et al.* Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2010;46:814-817.
157. Nason RW, Binahmed A, Pathank KA, Abdoh AA, Sándor GK,. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:625-629.



158. Jing J, Li L, He W, Sun G. Prognostic Predictors of Squamous Cell Carcinoma of the Buccal Mucosa With Negative Surgical Margins. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:896-901.
159. Goncalves IM, Lopes A, Samsonovski F, Daniel de Campos O, Pontes E, Magrin J, *et al.* Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2006; 28:107-113.
160. Stell PM. Time to recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1991;13:277-281.
161. Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Garcia-Caballero T, Warnakulasuriya S, Forteza J, Fraga M. Combined cytoplasmic and membranous EGFR and p53 overexpression is a poor prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(7):559-567.
162. Nichols AC, Dhaliwal SS, Palma DA, Basmaji J, Chapeskie C, Dowthwaite S. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;1;42:1-9.
163. Qi S, Mogi S, Tsuda H, Tanaka Y, Kozaki K, Imoto I, *et al.* Expression of cIAP-1 correlates with nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37:1047-1053.
164. Faustino SE, Oliveira DT, Nonogaki S, Landman G, Carvalho AL, Kowalski LP. Expression of vascular endothelial growth factor-C does not predict occult lymph-node metastasis in early oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37:372-378.

165. Kawasaki G, Yanamoto S, Yoshitomi I, Yamada S, Mizuno A. Overexpression of metastasis-associated MTA1 in oral squamous cell carcinomas: correlation with metastasis and invasion. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37:1039-1046.
166. Ritoe SC, de Vegt F, Scheike IM, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ. Effect of routine follow-up after treatment for laryngeal cancer on life expectancy and mortality: results of a Markov model analysis. *Cancer.* 2007;109(2):239-247.
167. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little?. *Head Neck.* 2003;25(12):990-999.
168. Boysen M, Lövdal O, TausjöJ, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):426-430.
169. Francis DO, Yueh B, Weymuller EA Jr, Merati AL. Impact of surveillance on survival after laryngeal cancer in the medicare population. *Laryngoscope.* 2009;119(12):2337-2344.
170. Rivelli V, Luebbers H, Weber FE, Cordella C, Grätz KW, Kruse AL. Screening recurrence and lymph node metastases in head and neck cancer: the role of computer tomography in follow-up. *Head Neck Oncol.* 2011;3:18.
171. Carlson ER. Follow-Up in Patients With Oral Cancer. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60:387-388.

172. Agrawal A, Hammond TH, Young GS, Avon AL, Ozer E, Schuller DE. Factors affecting long-term survival in patients with recurrent head and neck cancer may help define the role of post-treatment surveillance. *Laryngoscope*. 2009;119(11):2135-2140.
173. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(4):177-183.
174. Atienza JA, Dasanu CA. Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1899-1909.
175. National comprehensive cancer network guidelines. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). (Acceso en 13 junio, 2013).
176. Gellrich NC, Schramm A, Bockmann R, Kugler J. Follow-Up in Patients With Oral Cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60:380-386.
177. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(3):255-158.
178. Lucev A, Rogić M, Licul V, Bekafigo IS, Hadzisejdić I. Comparison of three postoperative follow-up methods in patients with oral cancer. *Coll Antropol*. 2012;36(3):761-765.
179. Fortin A, Wang CS, Vigneault E. Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1062-1069.

180. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, *et al.* Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17): 2102-2111.
  
181. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP, *et al.* Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(3):188-194.
  
182. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, *et al.* Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1179-1186.
  
183. Salama JK, Seiwert TY, Vokes EE. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4118-4126.
  
184. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1705-1715.
  
185. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
  
186. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, *et al.* Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30(3):281-288.

187. Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Head C, Funk G, *et al.* Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2007;117(6): 1019-1023.
188. Zou H, Zhang WF, Han QB, Zhao YF. Salvage reconstruction of extensive recurrent oral cancer defects with the pectoralis major myocutaneous flap. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(10):1935-1939.
189. Yom SS, Machtay M, Biel MA, Sinard RJ, El-Naggar AK, Weber RS. Survival Impact of Planned Restaging and Early Surgical Salvage Following Definitive Chemoradiation for Locally Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx and Hypopharynx. *Am J Clin Oncol* 2005;28: 385-392.
190. Taneja C, Allen H, Koness J, Radie-Keane K, Wanebo HJ. Changing patterns of failure of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:324-327.
191. Roy S, Tibesar RJ, Dly K, Pambucian S, Lee HK, Gapany M, *et al.* Role of planned neck dissection for advanced metastatic disease in tongue base or tonsil squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head Neck* 2002;24:474-481.
192. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun RJ, *et al.* Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5518-5523.

193. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, *et al.* Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(12):1317-1321.
194. Proctor E, Robbins T, Vieira F, Hanchett C, Sommes G. Postoperative complications after chemoradiation for advance head and neck cancer. *Head Neck.* 2004;24:272-277.
195. Chopra S, Gupta T, Agarwal JP, Budrukkar A, Ghosh-Laskar S, Dinshaw K. Re-irradiation in the management of isolated neck recurrences: current status and recommendations. *Radiother Oncol.* 2006;81(1):1-8.
196. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, Deconti R, *et al.* Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1983-1991.
197. Liauw SL, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall WM. Isolated neck recurrence after definitive radiotherapy for node-positive head and neck cancer: salvage in the dissected or undissected neck. *Head Neck.* 2007;29(8):715-719.
198. Jones AS, Tandon S, Helliwell TR, Husband DJ, Jones TM. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of a second neck dissection?. *Head Neck.* 2008;30(11):1514-1522.
199. Boyd TS, Harari PM, Tannehill SP, Votovich MC, Hartig GK, Ford CN, *et al.* Planned postradiotherapy neck dissection in patients with advances head and neck cancer. *Head Neck.* 1998;20:132-137.

200. Kupferman ME, Morrison WH, Santillan AA, Roberts D, Diaz EM Jr, Garden AS, *et al.* The role of interstitial brachytherapy with salvage surgery for the management of recurrent head and neck cancers. *Cancer*. 2007;109(10):2052-2057.
201. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999;17:409-422.
202. Vermoken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-1127.
203. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
204. Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:262-268.
205. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, *et al.* Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel+ cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001;19:1088-1995.
206. Brockstein BE, Vokes EE. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Acceso el 20 de mayo e 2013).

207. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, *et al.* Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3562-3567.

207. Samant S. Second primary malignancies in patients with head and neck cancers. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Acceso el 20 de mayo,2013).

208. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2002;116(10):831-838.

209. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):739-746.

210. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever EV, *et al.* Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2390-2396.

211. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, *et al.* Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck.* 2005;27(12):1042-1048.

212. Chen MC, Chen PT, Chan CH, Yang CT, Chen CC, Huang CE, *et al.* Second primary esophageal or lung cancer in patients with head and neck carcinoma in Taiwan: incidence and risk in relation to primary index tumor site. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(1):115-123.



213. Chu PY, Chang SY, Huang JL, Tai SK. Different patterns of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of larynx and hypopharynx. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(3):168-174.
214. Sikora AG, Morris LG, Sturgis EM. Bidirectional association of anogenital and oral cavity/pharyngeal carcinomas in men. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(4):402-405.
215. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, *et al*. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):276-283.
216. Rusthoven K, Chen C, Raben D, Kavanagh B. Use of external beam radiotherapy is associated with reduced incidence of second primary head and neck cancer: a SEER database analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May; 71(1):192-198.
217. Miyahara H, Sato T, Yoshino K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998;533:60-64.
218. Demirkan F, Unai S, Cenetoglu S, Cinei L. Radiation-induced leiomyosarcomas as second primary tumors in the head and neck region: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(2):259-63.
219. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope*. 2008;118(8):1350-1356.

220. Dequanter D, Shahla M, Lardinois I, Gilbert O, Hanquet O, Tragas G, *et al.* Second primary lung malignancy in head and neck cancer patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128(1):11-13.
221. Chen MC, Huang WC, Chan CH, Chen PT, Lee KD. Impact of second primary esophageal or lung cancer on survival of patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2010;46(4):249-254.
222. Galloway T, Amdur RJ. Management and prevention of complications of head and neck cancer during initial treatment. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Acceso el 20 de mayo, 2013).
223. Avila JL, Grundmann O, Burd R, Limesand KH. Radiation-induced salivary gland dysfunction results from p53-dependent apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):523-529.
224. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, *et al.* Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127-136.
225. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, *et al.* Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):4873-4879.
226. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, *et al.* Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3339-3345.

227. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, *et al.* Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):985-990.
228. Meng Z, Garcia MK, Hu C, Chiang J, Chambers M, Rosenthal DI, *et al.* Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2012;118(13):3337-3344.
229. Meng Z, Garcia MK, Hu C, Chiang J, Chambers M, Rosenthal DI, *et al.* Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1692-1699.
230. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skladowski K, Reinisch S, *et al.* Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2808-2814.
231. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, *et al.* Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2815-2820.
232. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, *et al.* Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):270-275.

233. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, *et al.* Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck*. 2007;29(6):528-536.
234. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-578.
235. Galloway T, Amdur RJ. Management of late complications of head and neck cancer and its treatment. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Acceso el 20 de mayo, 2013).
236. Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
237. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, *et al.* Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1089-1098.
238. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4867-4868.
239. Shaha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Spiro RH, Strong EW, Zlotolow I. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*. 1997;19(5):406-411.

240. Chopra S, Kamdar D, Ugur OE, Chen G, Peshek B, Marunick M. Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck*. 2011;33(11):1600-1605.
241. Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(4):366-369.
242. McGarvey AC, Chiarelli PE, Osmotherly PG, Hoffman GR. Physiotherapy for accessory nerve shoulder dysfunction following neck dissection surgery: a literature review. *Head Neck*. 2011;33(2):274-80.
243. Hartl DM, Cohen M, Juliéron M, Marandas P, Janot F, Bourhis J. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(4):459-463.
244. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman KV, Collie AC, *et al*. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1361-1387.
245. Kozin E, Kapo J, Straton J, Rosielle DA. Carotid blowout management #251. *J Palliat Med*. 2012;15(3):360-361.
246. De Souza JA, List MA. Quality of life in head and neck cancer. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Acceso el 20 de mayo, 2013).
247. Silveira AP, Gonçalves J, Sequeira T, Ribeiro C, Lopes C, Monteiro E, *et al*. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. *Head Neck Oncol*. 2010;31;2:32.

248. Schwartz S, Patrick DL, Yueh B. Quality-of-life outcomes in the evaluation of head and neck cancer treatments. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:673-678.
249. Rogers SN, Lowe D, Patel M, Brown JS, Vaughan ED. Clinical function after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer: an 11-item examination. *Br J O Maxillofac Surg.* 2002;40:1-10.
250. Rodrigues de Melo M, Amaral B, Betânia de Oliveira M, Santos E, Martins de Freitas E, Martelli H, *et al.* Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):82-88.
251. Chuanjun C, Zhiyuan Z, Shaopu G, Xinquan J, Zhihong Z. Speech After Partial Glossectomy: A Comparison Between Reconstruction and Nonreconstruction Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60:404-407.
252. Hassanein KA, Musgrove BT, Bradbury E. Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2001;39, 340-345.
253. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer.* 2000;8(3):175-179.
254. Carvajal A, Hribnik N, Duarte E, Sanz-Rubiales A, Centeno C. The Spanish version of the Edmonton Symptom Assessment System-revised (ESAS-r): first psychometric analysis involving patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(1):129-136.

255. Blanco Fondevilla J, Santos Perez S, Labella Caballero T. [Neoplasms of the floor of the mouth]. *Rev Eur Odontoestomatol*. 1989 May-Jun;1(3):203-206.
256. Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncology*. 2000 (36)170-174.
257. Haya Fernández MC, Bagán Sebastián JV, Basterra Alegría J, Lloria de Miguel E. [Prevalence of oral lichen planus and oral leukoplakia in 112 patients with oral squamous cell carcinoma]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001;52(3):239-243.
258. Martínez-Conde R, Aguirre JM, Burgos JJ, Rivera JM. Clinicopathological factors in early squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth, in Biscay (the Basque Country, Spain). *Med Oral*. 2001;6(2):87-94.
259. Herranz González-Botas J, Vázquez Barro C, López Amado M, Martínez Moran A, Chao Vieites J. Factors affecting local and regional control and survival of carcinomas of the tongue and floor of mouth. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(1):32-38.
260. Muñoz Guerra MF, Naval Gías L, Campo FR, Pérez JS. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(11):1289-1296.
261. Seoane-Romero JM, Vázquez-Mahía I, Seoane J, Varela-Centelles P, Tomás I, López-Cedrún JL. Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2012 (Jan 1);1:e35-40.

262. De Paz Sánchez R. Factores pronósticos y supervivencia del carcinoma epidermoide de lengua: análisis de 201 casos. Murcia: Encuadernaciones Carlos Lencina, Universidad de Murcia; 1992.
263. López-Jornet P, Camacho-alonso F, López-Tortosa J, Palazon Tovar T, Rodriguez-González MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(7):614-20.
264. Smee RI, Broadley K, Bridger GP, Williams J. Floor of mouth carcinoma: surgery still the dominant mode of treatment. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2012;56:338-346.
265. Ellabban MA, Shoaib T, Devine J, McMahon J, Morley S, Adly OA, *et al.* The functional intraoral Glasgow scale in floor of the mouth carcinoma: longitudinal assessment of 62 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:1055-1066.
266. Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoom Z, Vourvachis M, *et al.* Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncology.* 2010;2:9.
267. Correa Pontes FS, Carneiro JT, Paiva fonseca F, Pamplona da Silva TS, Rebelo Pontes HA, Dos Santos Pinto D. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth: Analysis of survival rate and independent prognostic factors in the Amazon region. *J Caraniofac Surg* 2011;22:925-930.



268. Lee JH, Song JH, Lee SN, Kim MS, Sun DI, Kim YS. Adjuvant postoperative radiotherapy with or without chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: The importance of patient selection for the postoperative chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2013;45(1): 31-39.
269. Huang SH, O'Sullivan Brian. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e233-240.
270. Muradás Girardi F, GonzalesZanella V, Galicchio Kroef R. Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.
271. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Ming Lewis C, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, *et al*. Oral Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:167-178.
272. Basaran B, Ulasan M, Orhan KS, Gunes S, Suoglu Y. Is it necessary to remove submandibular glands in squamous cell carcinomas of the oral cavity? *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2013;33:88-92.
273. Clark JR, Franklin JH, Naranjo N, Odell MJ, Gullane PJ. Sublingual Gland Resection in Squamous Cell Carcinoma of the Floor of Mouth: is it Necessary?. *Laryngoscope*. 2006;116:382-386.
274. Pathak KA, Shah BC. Marginal mandibulectomy: 11 years of institutional experience. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:962-967.

275. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of the oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:e544-548.
276. Álvarez Marcos CA, LLorente Pendás JL, Franco Gutierrez V, Fernandez Espina H, Alonso Guervós M, Suarez Nieto C, *et al.* Recidivas en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(4):156-163.
277. Merkx MAW, Martijn van Gulick JJ, Marres HAM, Kaanders JHAM, Bruaset I, Verbeek A. Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1-2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of the mouth and tongue. *Head Neck.* 2006;28:1-7.
278. Hsu YB, Chang SY, Lan MC, Huang JH, Tai SK, Chu PY. Second Primary Malignancies in Squamous cell Carcinoma of the Tongue and Larynx: An Analysis of Incidence, Pattern, and Outcome. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(2): 86-91.