



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA
DE LA REGION DE MURCIA:
EPIDEMIOLOGÍA Y ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

D. Pablo Manuel Veiga San Román
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA

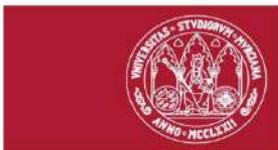
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA
DE LA REGION DE MURCIA:
EPIDEMIOLOGÍA Y ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

Autor: D. Pablo Manuel Veiga San Román

Directora:
D^a. María Pía López Jornet



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Nombre y apellidos PABLO MANUEL VEIGA SAN ROMÁN

doctorando del Programa de Doctorado en

ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada

para la obtención del título de Doctor y titulada:

CÁNCER DE LENGUA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA REGION DE MURCIA:
EPIDEMIOLOGÍA Y ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

y dirigida por,

D./Dña. MARIA PIA LÓPEZ JORNET

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.

En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 25 de SEPTIEMBRE de 2023

Fdo.: PABLO MANUEL VEIGA SAN ROMAN

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

ÍNDICE

1.- ANATOMIA	10
1.2. LENGUA	10
1.1.2. CONFIGURACION EXTERNA	10
1.1.3. CONSTITUCION	13
1.1.4. VASCULARIZACIÓN	15
1.1.5. INERVACIÓN	17
1.1.6. HISTOLOGIA.....	18
1.1.7. DRENAJE LINFÁTICO	20
2. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS:	21
2.1. ETIOLOGIA.....	21
2.1.2. TRASTORNOS ORALES DE LA MUCOSA POTENCIALMENTE MALIGNOS (OPMD).....	23
2.2. CLINICA.....	30
2.3. TRATAMIENTO	32
2.3.1. GLOSECTOMIA.	35
2.3.2. DISECCIÓN GANGLIONAR.....	41
2.4. FACTORES PRONÓSTICOS	44
2.4.1. INVASION PERINEURAL.....	44
2.4.2. MARCADORES HEMATOLOGICOS	46
2.4.3. INVASION LINFOVASCULAR.....	47
2.4.4. EDAD	48
2.4.5. SEXO	49
2.4.5. MARGENES	50
2.4.6. PROFUNDIDAD DE INVASION (DOI)	50
2.4.7. BUDDING TUMORAL.....	51
2.3.3. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA	51
2.3.3.1. RADIOTERAPIA	51

2.3.3.1. BRAQUITERAPIA.....	55
2.3.3.1. QUIMIOTERAPIA	55
3. JUSTIFICACIÓN	58
4. OBJETIVOS	60
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	60
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	60
5. MATERIAL Y MÉTODO	62
5.1. DISEÑO.....	62
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	62
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	62
5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	63
5.5. RECOGIDA DE DATOS	63
5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS:.....	63
5.7. VARIABLES.....	64
5.8. ANALISIS ESTADISTICO	70
6. RESULTADOS	71
7. DISCUSION.....	94
7.1.LIMITACIONES.....	103
8. CONCLUSIONES.....	104
9. BIBLIOGRAFIA	105
ANEXO 1	126
ANEXO 2	127
ANEXO 3	128

ACRÓNIMOS

COCE: Carcinoma oral de células escamosas

CARM: Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

CECO: Carcinoma escamoso de cavidad oral

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del papiloma humano

OPMD: Desordenes de la mucosa oral potencialmente malignos

LVP: Leucoplasia verrugosa proliferativa

AF: Anemia de Fanconi

ADN: Ácido desoxirribonucleico

TC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

PET: Tomografía de emisión de positrones

US: Ultrasonidos

ECS: Extensión extracapsular

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

DOI: Profundidad de invasión

END: Disección electiva del cuello

PNI: Invasión perineural

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

RQT: Radioquimioterapia

NLR: Índice neutrófilo linfocito

NPAR: Índice neutrófilo albúmina

SG: Supervivencia específica

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

CCC: Cánceres de cabeza y cuello

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada

SRT: radioterapia esterotáctica

QRT: quimioterapia y radioterapia

Gy: Grays

COMF: Cirugía oral y maxilofacial

TAC: Tomografía axial computarizada

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ET: Error típico

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

1.- ANATOMIA

La cavidad oral está delimitada lateral y anteriormente por las arcadas dentarias. En la parte superior se encuentra el paladar duro, mientras que en la parte inferior se encuentra el suelo de la boca, donde se sitúa la lengua. En la parte posterior, la cavidad oral se conecta con la faringe a través del istmo de las fauces, el cual está formado por el paladar blando, los arcos palatoglosos a ambos lados y la base lingual posteriormente (Orts Llorca, 1963; Schunke, 2006).

1.2. LENGUA

La lengua se encuentra en el centro del suelo de la cavidad oral y tiene forma de cono, siendo más gruesa en su porción posterior. La lengua se divide en tercios: los dos tercios anteriores o comúnmente denominada lengua libre, que corresponde a la cara superior o dorso lingual, los bordes de la lengua, el vértice lingual y la parte inferior o ventral de la lengua. El tercio posterior de la lengua constituye la base lingual. (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Testut, 1986).

La lengua se compone principalmente por músculos que le aportan una gran movilidad permitiéndole intervenir tanto en la fonación, como la masticación y la deglución. Se encuentra revestida por mucosa y es en esta mucosa que recubre toda la parte libre de la lengua donde se encuentra el órgano del gusto (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Schunke, 2006).

1.1.2. CONFIGURACION EXTERNA

El dorso lingual o cara superior de la lengua se divide en dos partes, una bucal o anterior que corresponde con los dos tercios anteriores linguales y una faríngea o posterior que corresponde con el tercio posterior lingual, ambas partes separadas por la V lingual o surco terminal de la lengua. En el vértice de la V o surco terminal de la

lengua existe una zona más deprimida que el resto, el denominado agujero ciego de la lengua (Drake et al., 2013; Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005).

La porción anterior esta recubierta por una mucosa densa, espesa y muy adherente a la musculatura subyacente, ésta mucosa posee en la línea media un surco, surco medio lingual, que se extiende desde el agujero ciego hasta la punta de la lengua. La superficie mucosa es irregular, presenta pequeñas formaciones denominadas papilas linguales. Las papilas linguales se clasifican atendiendo a su forma en 4 tipos: fungiformes, filiformes, foliadas y caliciformes o circunvaladas. Las papilas foliadas son las receptoras del sabor ácido y se encuentran en la parte posterior de la lengua. Las papilas filiformes se encuentran en toda la superficie lingual y su función es táctil, las papilas fungiformes son las responsables del sabor dulce y salado y se encuentran en la parte anterior de la lengua, las papilas caliciformes son las más grandes pero las menos numerosas, generalmente son nueve, se disponen por delante del surco terminal formando una línea en forma de V, la V lingual (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Schunke, 2006; Velayos, 2007).

En el dorso lingual, la parte posterior es casi vertical orientada hacia la faringe, la mucosa en esta porción lingual es menos adherente que en la parte anterior y destacan unas protuberancias o pequeñas eminencias redondeadas por la presencia en la dermis de nódulos linfáticos, en su conjunto estas eminencias constituyen la amígdala lingual o tonsila lingual. La base lingual se encuentra unida a la epiglottis por los pliegues glosopiglóticos, dos laterales y uno medial, la depresión entre los pliegues se denomina valécula epiglótica (Orts Llorca, 1963; Schunke, 2006; Testut, 1986; Velayos, 2007).

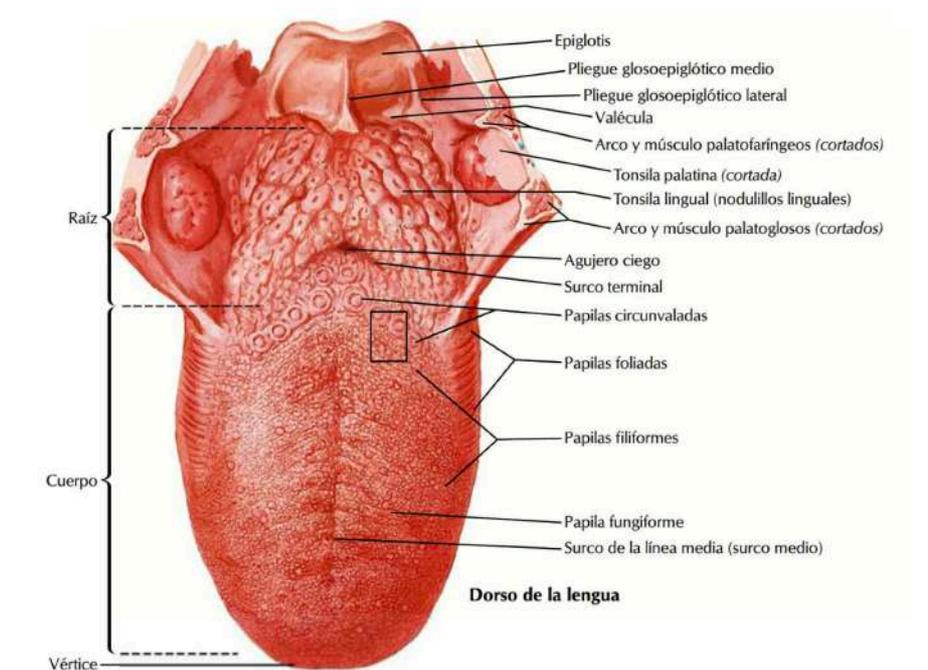


Figura 1.1. Anatomía de la cara dorsal lingual

Fuente: Netter, F. (Netter, 1999)

La cara inferior de la lengua esta recubierta por una mucosa lisa, elástica, delgada y transparente. Presenta en la línea media, el frenillo lingual, que se extiende desde el vertice o próximo a éste hasta el surco alveololingual en su parte medial. A ambos lados del frenillo se encuentran dos anchos rodetes longitudinales, los músculos genioglosos, sobre ellos se observan en ocasiones unas pequeñas prolongaciones mucosas que son vestigios del pliegue fimbriado que aparecen en el recién nacido. A ambos lados del frenillo se encuentran las venas raninas (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005)

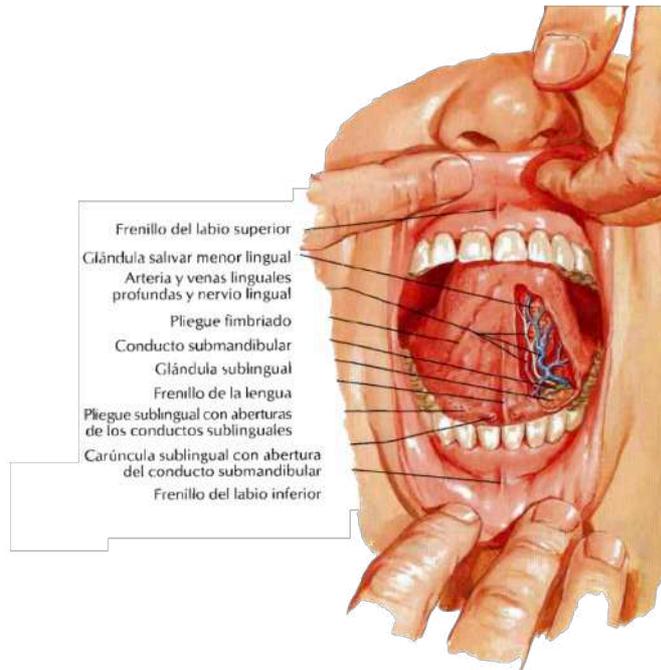


Figura 1.2. Anatomía de la cara ventral de la lengua

Fuente: Netter, F. (Netter, 1999)

1.1.3. CONSTITUCION

La lengua está formada por esqueleto, músculos y mucosa.

1.1.3.1. ESQUELETO

El esqueleto lingual está formado por la membrana hioglosa, el hueso hioides y el tabique o septum lingual. La membrana hioglosa se extiende desde el cuerpo del hioides, entre las dos astas menores, hasta el espesor de la lengua, es un ensanchamiento del tabique lingual a nivel posterior. El tabique o septo lingual es una capa vertical de tejido fibroso que se extiende desde la membrana hioglosa a lo largo de todo el plano medio de la lengua sin llegar al dorso lingual. (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Schunke, 2006; Velayos, 2007).

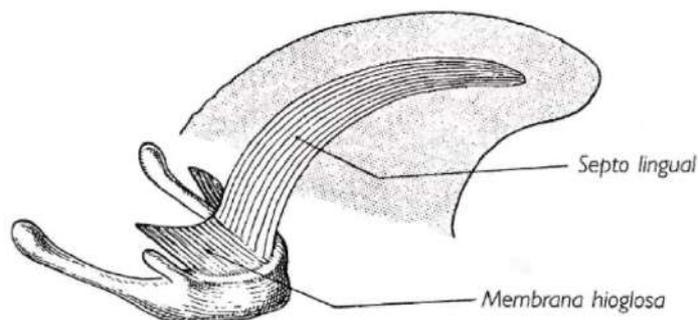


Figura 1.3. Esqueleto lingual

Fuente: Rouvière, H. (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005)

1.1.3.2. MUSCULATURA

La lengua está formada por diecisiete músculos, uno impar, el músculo longitudinal inferior, y ocho pares de músculos. Se diferencian, la musculatura intrínseca de la lengua, cuyo origen e inserción es en la lengua, y la musculatura extrínseca de la lengua, cuyo origen es fuera de ella y su inserción es en la lengua (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005).

En cuanto a la musculatura extrínseca de la lengua se distinguen los músculos geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso. La musculatura intrínseca de la lengua se distinguen los músculos longitudinales superiores, longitudinales inferiores, transversos y verticales, estos músculos modifican la forma de la lengua, disminuyen el diámetro de la lengua al contraerse en la dirección que se encuentran sus fibras musculares. Ninguno de estos músculos pueden aislarse por disección (Netter, 1999; Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Schunke, 2006).

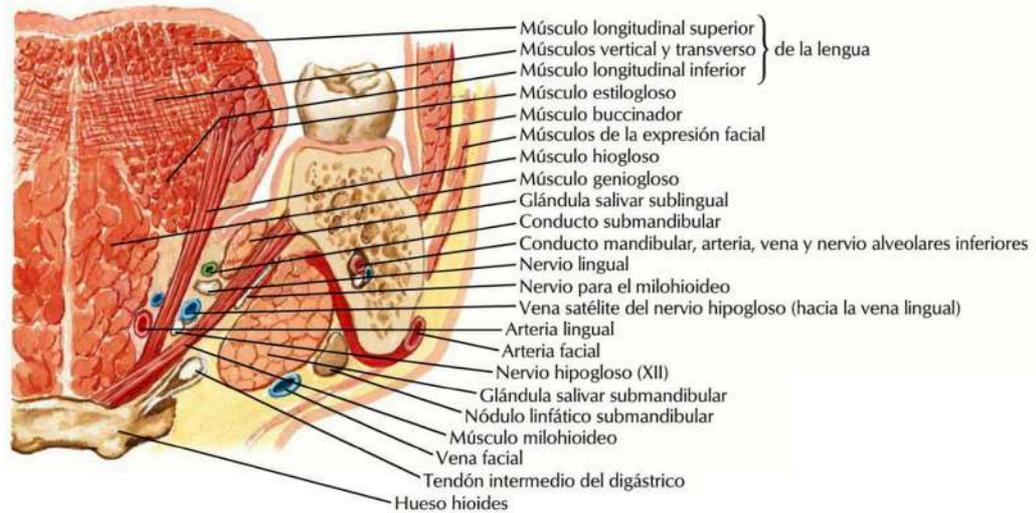


Figura 1.4. Musculatura de la lengua.

Fuente: Netter, F. (Netter, 1999)

1.1.3.3. MUCOSA

La lengua se encuentra recubierta por mucosa en toda su extensión. La mucosa que recubre la lengua está formada por un epitelio plano poliestratificado no queratinizado. En cuanto la dermis subyacente es densa y espesa permitiendo la inserción de las fibras musculares (Fortoul, 2013; Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005).

1.1.4. VASCULARIZACIÓN

La vascularización de la lengua depende fundamentalmente de la arteria lingual y de sus ramas. Las ramas principales de la arteria lingual son: arteria dorsal, arteria profunda y la arteria sublingual. La arteria lingual es rama a su vez de la arteria carótida externa, penetra en la lengua entre el musculo hiogloso por fuera y el musculo

geniogloso y se dirige hacia la punta lingual disminuyendo progresivamente de calibre (Orts Llorca, 1963; Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Testut, 1986).

En la lengua existe una importante red anastomótica, las ramas dorsales de la lengua se anastomosan con la arteria palatina ascendente, irrigando el istmo de las fauces y de la arteria sublingual salen ramas para el suelo de la boca atravesando algunas de ellas el músculo milohioideo para anastomosarse con la arteria submental (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005).

El drenaje venoso lingual depende la vena lingual para terminar en la vena yugular interna a través del tronco tirolinguofacial. La vena lingual se forma de la unión de las venas profundas, dorsales de la lengua y de las venas raninas (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005).

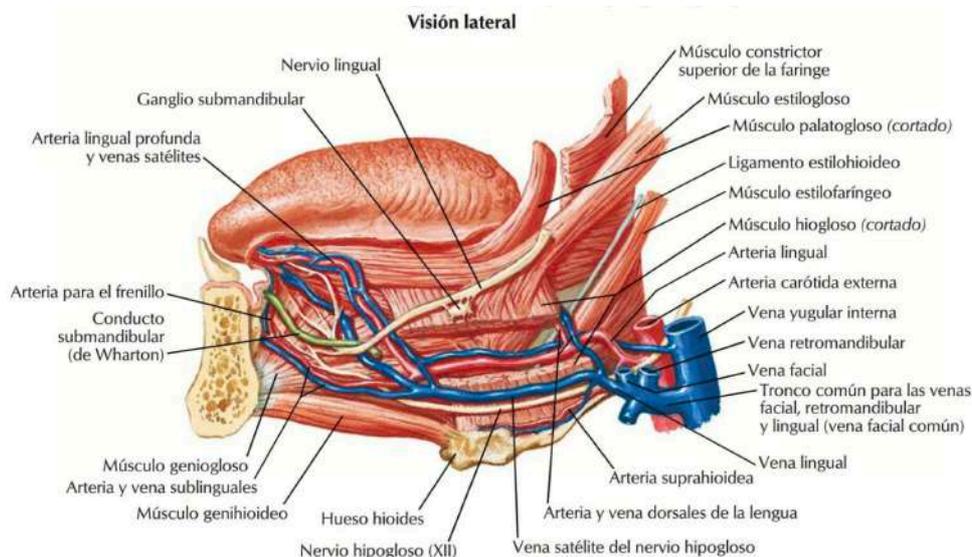


Figura 1.5. Vascularización lingual

Fuente: Netter, F. (Netter, 1999)

1.1.5. INERVACIÓN

En la inervación de la mucosa lingual intervienen cuatro pares craneales, V, VII, IX y X: nervio lingual, nervio cuerda del tímpano, nervio glossofaríngeo y nervio vago. (Drake et al., 2013; Guyton & Hall, 2016; Schunke, 2006).

En la mucosa lingual y más concretamente en las papilas linguales se encuentran algunos de los receptores gustativos, ya que éstos también existen a nivel de faringe, epiglotis e incluso en la parte superior de la laringe. El principal nervio que conduce los estímulos gustativos de la lengua es el nervio glossofaríngeo, que recoge los estímulos gustativos tanto de la base lingual como de los bordes de la lengua. Los estímulos gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua son transmitidos por el nervio cuerda del tímpano, rama del nervio facial. El resto de corpúsculos gustativos situados en la vecindad de la lengua transmiten sus estímulos a través de fibras del nervio vago (Rouvière Henry, Delmas Vincent, 2005; Schunke, 2006).

La musculatura de la lengua, a excepción del musculo palatogloso, esta inervada por el nervio hipogloso, discurre lateral al musculo hiogloso y se introduce entre éste y el musculo milohioideo para alcanzar la cavidad oral e inervar el resto de músculos de la lengua (Drake et al., 2013; Orts Llorca, 1963; Schunke, 2006).

La inervación somatosensitiva de la mucosa de la lengua interviene el nervio lingual, recogiendo la sensibilidad de los dos tercios anteriores de la lengua y el nervio glossofaríngeo, recogiendo la sensibilidad del tercio posterior de la lengua o base lingual (Schunke, 2006).

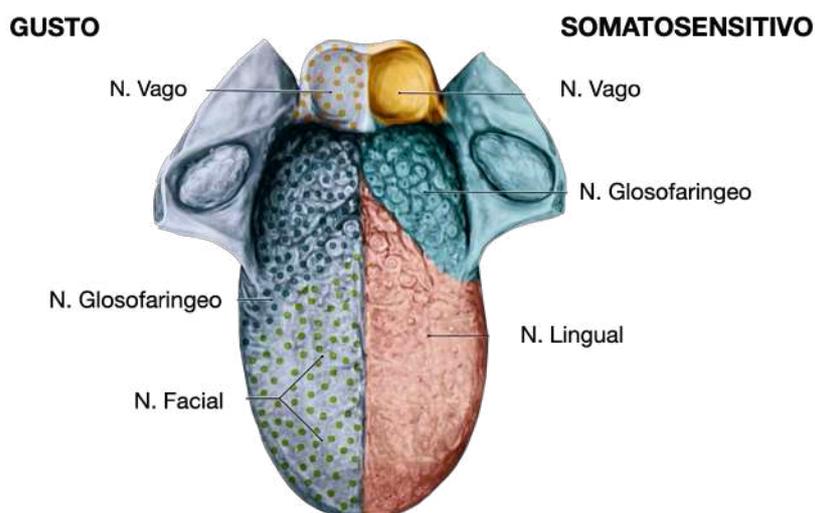


Figura 1.6. Inervación lingual

Fuente: Schunke, M. (Schunke, 2006)

1.1.6. HISTOLOGIA

El epitelio de la cavidad oral es un epitelio plano poliestratificado no queratinizado, en el borde gingival, así como en el paladar duro este epitelio diferencia queratina. En el tejido conjuntivo subyacente se encuentran las glándulas salivares, de secreción serosa o mucosa y en las capas más profundas se encuentran las fibras musculares esqueléticas, son muy numerosas y son estas fibras musculares el componente más importante de la lengua (Fortoul, 2013; Guyton & Hall, 2016; Velayos, 2007).

En el suelo de la boca también encontramos muchas glándulas salivales menores, pero también se encuentran a ambos lados del frenillo lingual dos glándulas salivares mayores; las glándulas sublinguales. Tanto las glándulas sublinguales como las glándulas salivares menores son seromucosas aunque predominantemente mucosas, todas ellas son túbulo-acinares. (Fortoul, 2013; Velayos, 2007).

El epitelio que recubre la superficie ventral de la lengua es un epitelio delgado a diferencia de la superficie dorsal de la lengua que se encuentra recubierto por un epitelio más grueso y con importantes especializaciones, tanto la cara dorsal como la cara ventral se encuentran recubiertas por un epitelio plano poliestratificado (Fortoul, 2013).

En la superficie dorsal de lengua se encuentran las papilas linguales, son de cuatro tipos y se diferencian en la forma: son las papilas circunvaladas, foliadas, fungiformes y filiformes.

Papilas filiformes: Las más numerosas, tienen forma cilíndrica, se encuentran en el dos tercios anteriores del dorso lingual. No se asocian a la recepción de sabores pues no contienen quimiorreceptores.

Papilas foliadas: son unos pliegues o surcos de la mucosa lingual, se localizan en la parte lateral de la lengua, poseen botones gustativos, son las responsables de los sabores salados.

Papilas fungiformes: tienen forma de hongo, se disponen entre las papilas filiformes y abundan sobre todo en la punta lingual, tienen un color más rojizo que el resto de papilas pues reciben mayor irrigación, poseen también botones gustativos y son las responsables de los sabores dulces.

Papilas circunvaladas. Son las menos numerosas y las de mayor tamaño, forman la V lingual. Dividen a la lengua entre lengua libre, dos tercios anteriores de la lengua, de la base lingual, tercio posterior lingual. Tiene forma de cono invertido con un surco en su interior, a los lados del surco se disponen los botones gustativos y glándulas salivares serosas o glándulas de Von Ebner (Fortoul, 2013; Velayos, 2007).

1.1.7. DRENAJE LINFÁTICO

La cavidad oral tiene una extensa red de vasos linfáticos que drenan a los ganglios linfáticos cervicales. La clasificación de los ganglios linfáticos cervicales fue descrita por el grupo del Kettering Memorialy modificada por Robbins, permite una sistematización práctica a la hora de la disección quirúrgica (Robbins et al., 1991).

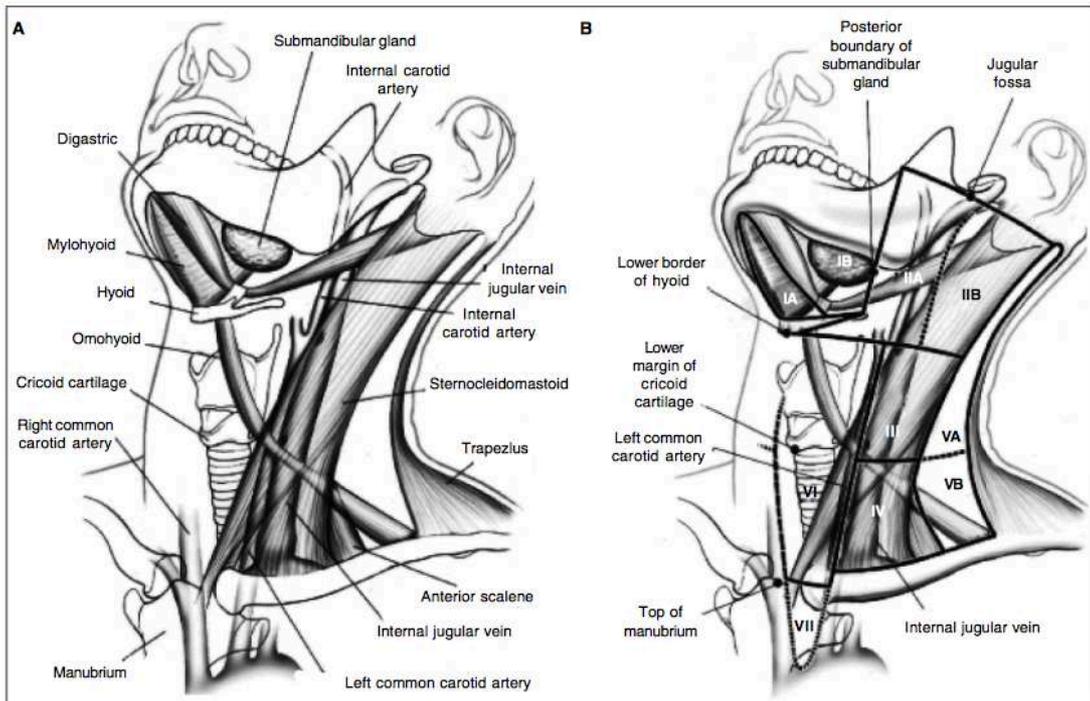


Figura 1.7. Anatomía de la cadena ganglionar cervical

Fuente: Garcia-Gomez, J.(García-Gómez et al., 2013)

El drenaje linfático de la cavidad oral es moderadamente predecible. La mucosa de los dos tercios anteriores de la lengua, el suelo de la boca y la encía inferior drenan a los niveles ganglionares de los triángulos submental y submandibular y/o los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior. Las áreas de la cavidad oral cercanas a la línea media drenan hacia los niveles ganglionares de ambos lados del cuello. (García-Gómez et al., 2013)

2. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS:

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el sexto cáncer más común a nivel mundial (Rao et al., 2013; Sung et al., 2021; Zanoni et al., 2019a). El COCE es neoplasia maligna más frecuente en tumores de cabeza y cuello, representa entre el 80-95% de todas las neoplasias malignas de la cavidad oral (Ettinger et al., 2019). Excluyendo los labios, el carcinoma escamoso de lengua es el más frecuente de los cánceres de la cavidad oral, 20-50%, se considera una neoplasia maligna agresiva con un peor pronóstico que en otras ubicaciones de la cavidad oral (Elseragy et al., 2022).

La disparidad en cuanto a la incidencia de COCE responde a la distribución de los diferentes factores de riesgos en las distintas áreas geográficas (Dhanuthai et al., 2018), en Asia y el Sudeste Asiático la incidencia de carcinoma escamoso de lengua es muy elevada, contribuye con más de un tercio de la carga total mundial del COCE (Rao et al., 2013; Sung et al., 2021). El COCE generalmente ocurre después de la 5ª década de la vida y es más común en los hombres, 70%, este porcentaje desciende a un 50-65% por debajo de los 45 años de edad (Paderno et al., 2018). La incidencia carcinoma escamoso de lengua libre es de 1,6 a 2,8 por cada 100.000 habitantes para hombres y en mujeres la incidencia es de 0,4-0,6 por cada 100.000 habitantes (Cohen Goldemberg et al., 2018).

2.1. ETIOLOGIA

Los factores de riesgo para el desarrollo de COCE son muchos; nuez de betel, alcohol, tabaco, tabaco de mascar, mala nutrición, virus VPH, enjuagues bucales con alto contenido en alcohol, higiene bucal deficiente, supresión del sistema inmunitario, edad, género, lesiones potencialmente malignas, etc. Pero los factores más importantes para el desarrollo de un carcinoma oral de células escamosas son: el hábito tabáquico (incluyendo tabaco de mascar, pipas, cigarrillos, puros) y el alcohol.

Existe un efecto directamente proporcional entre los paquetes al año consumidos de tabaco y el riesgo de desarrollar COCE. Este riesgo puede reducirse tras el abandono del tabaco, pero no desaparece por completo (30% en los primeros 9 años y 50% a partir de los 9 años)(Montero & Patel, 2015a).

Existe una disminución en la incidencia de COCE en los últimos 15 años atribuible al abandono del hábito tabáquico (Montero & Patel, 2015b). El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar COCE en tres veces, y el consumo concomitante de alcohol, actuando sinérgicamente, aumenta de 10 a 15 veces el riesgo de desarrollar un COCE (Chinn & Myers, 2015). Sin embargo, el alcohol está relacionado con un mayor riesgo de COCE incluso en no fumadores.

La irritación crónica es otro papel etiológico en el COCE, pacientes sin otros factores de riesgo asociados como el tabaco tienen una incidencia de COCE seis veces mayor en el borde lateral de la lengua que en el suelo de la boca (Perry et al., 2015).

Alteraciones del sistema inmune como en pacientes trasplantados; el uso prolongado de inmunosupresores (Warnakulasuriya, 2009); pacientes infectados por VIH; alteraciones genéticas como el xeroderma pigmentoso; la anemia de Fanconi; los síndromes de Bloom, Li-Fraumeni; el melanoma familiar atípico; la ataxia telangiectasia, todos ellos, se asocian con mayor incidencia de COCE (Montero & Patel, 2015a).

A pesar de la evidencia emergente que respalda el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la etiología del cáncer de orofaringe, no se ha relacionado de manera concluyente con el COCE.

Por otro parte, también existe evidencia que la baja ingesta de verduras y fruta se asocia con mayor riesgo de cáncer oral. Los mayores riesgos también están asociados con un alto consumo de carne y productos cárnicos procesados. Se observa una reducción estimada del 50% en el riesgo de cáncer oral entre las personas que consumen una cantidad diaria adecuada de frutas y verduras frescas (Warnakulasuriya, 2009). El consumo de mate también se asocia con mayor riesgo de desarrollar cáncer oral

(Dasanayake et al., 2010). Un nivel socioeconómico bajo, independientemente de los hábitos de vida, es un factor de riesgo para el cáncer oral (Conway et al., 2008).

Existen también una variedad de lesiones intraorales potencialmente malignas que se asocian con el desarrollo de COCE. Las lesiones potencialmente malignas más comunes, como la leucoplasia, la eritroplasia, el liquen plano oral y la fibrosis de la submucosa oral, tienen un potencial variable de transformación maligna (Warnakulasuriya et al., 2007). La OMS clasifica las lesiones potencialmente malignas según el grado de displasia en leve, moderada, grave y carcinoma in situ.

2.1.2. TRASTORNOS ORALES DE LA MUCOSA POTENCIALMENTE MALIGNOS (OPMD)

Se definen como cualquier anomalía que pueda aparecer en la mucosa oral que se asocia con mayor riesgo de desarrollar cáncer de labio y cáncer de cavidad oral. Los trastornos de la mucosa potencialmente malignos implican que no todos los pacientes diagnosticados con alguna de estas anomalías de la mucosa desarrollaran cáncer oral ni tampoco implica que el carcinoma surgirá exactamente en el sitio donde se diagnosticó previamente un OPMD (Warnakulasuriya et al., 2021).

El diagnóstico histopatológico más común informado para un cáncer que surge en un paciente con desórdenes de la mucosa potencialmente malignos es un carcinoma de células escamosas. Las OPMD son un grupo heterogéneo y tienen variabilidad en su transformación maligna, de un 1,4 a 49,5 % durante un periodo de seguimiento que varía de 12 meses a 20 años. Predecir esta transformación sigue siendo un reto, en un extremo estarían los pacientes diagnosticados de leucoplasia proliferativa verrugosa y eritroplasia que muestran altas frecuencias de transformación maligna (30-50 %) y en el otro extremo estaría el liquen plano cuya tasa de transformación maligna estaría en torno a un 1-2% (Warnakulasuriya et al., 2021).

El grado de displasia epitelial tiene utilidad pronóstica en la estratificación del riesgo de desarrollar un cáncer. Grados altos de displasia tienen mayor tendencia a transformación maligna (Mehanna et al., 2009).

2.1.2.1. LEUCOPLASIA

Es el OPMD más común, es un término clínico definido como una “mancha o placa blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad” (BW & TA, 2002). Esta lesión suele estar asociada con el tabaquismo y el consumo de alcohol. La prevalencia de la leucoplasia en todo el mundo es de alrededor del 2%. Se observan cambios displásicos en sólo 2 a 5% de los pacientes. La tasa anual de malignidad transformación para la leucoplasia es del 1% (Montero & Patel, 2015b).

En cuanto a las características clínicas que definen la leucoplasia son (Warnakulasuriya et al., 2021):

- Una mancha/placa predominantemente blanca que no se puede quitar con el frotamiento.
- Las leucoplasias homogéneas o la mayor parte de ellas, afectan un área circunscrita y tienen bordes bien delimitados. Un subconjunto más pequeño puede presentarse con bordes difusos.
- La leucoplasia no homogénea generalmente se presenta con bordes más difusos y puede tener componentes rojos o nodulares.
- No es reversible por eliminación de causas traumáticas aparentes
- No desaparece ni se difumina al estirar (retraer) el tejido.

Durante el examen clínico de una mancha blanca, es importante buscar primero una causa traumática local. Si esto es evidente, la mancha blanca no debe considerarse una leucoplasia, sino designarse como una queratosis por fricción. Las queratosis por fricción suelen ser difusas y deberían resolverse tras la eliminación de la supuesta fuente

de fricción. La queratosis por fricción debe distinguirse de la leucoplasia porque esta última indica un riesgo futuro de cáncer.

La leucoplasia se puede subclasificar clínicamente en tipos homogéneos y no homogéneos. La leucoplasia homogénea es típicamente asintomática y se presenta como una placa/parche blanco uniformemente delgado con una superficie lisa y constante en todas partes, por lo general están bien delimitados y, a menudo, presentan grietas/fisuras superficiales poco profundas.

La leucoplasia no homogénea puede presentarse con diversas formas clínicas que incluyen moteada (también conocida como eritroleucoplasia; es decir, mezcla de blanco y rojo), nodular (pequeñas proyecciones polipoides, excrecencias redondeadas rojas o blancas), y verrugoso (superficie arrugada o corrugada). La leucoplasia, predominantemente la leucoplasia no homogénea, puede mostrar una ulceración superficial focal. La leucoplasia no homogénea conlleva un mayor riesgo de transformación maligna que la leucoplasia homogénea y no es raro que la leucoplasia no homogénea muestre displasia grave o incluso carcinoma escamoso superficialmente invasivo después de la biopsia.

2.1.2.2. LEUCOPLASIA VERRUGOSA PROLIFERATIVA (LVP)

Se define como una forma distinta de leucoplasia oral multifocal caracterizada por tener un curso clínico progresivo. Las características clínicas e histológicas de este tipo de lesión son cambiantes y se asocia con una mayor proporción de desarrollo de cáncer oral en comparación con otros desordenes de la mucosa potencialmente malignos (OPMD)(Warnakulasuriya et al., 2021).

Los criterios diagnósticos de este tipo de lesión son clínicos. La leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) debe afectar a más de dos sitios orales diferentes y debe presentar un área verrugosa (Carrard et al., 2013). La presentación clínica inicial puede ser de lesiones blancas planas (sin ningún componente verrugoso), inicialmente también

pueden tener en ocasiones un aspecto clínico liquenoide y ser registrado como liquenoide por el patólogo (Warnakulasuriya et al., 2021).

Una alta proporción de pacientes diagnosticados con LVP desarrollan cáncer oral. Una revisión sistemática reciente estimó que la proporción es del 49% (Iocca et al., 2020). Los pacientes con un diagnóstico de LVP pueden desarrollar posteriormente carcinomas de células escamosas convencionales o carcinomas verrugosos.

2.1.2.3. ERITROPLASIA

La eritroplasia se define como una lesión solitaria como “mancha aterciopelada de color rojo brillante que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como causada por ninguna otra condición”(BW & TA, 2002). La eritroplasia muestra una apariencia clínica de un área de mucosa eritematosa, plana o deprimida, bien delimitada. La mayoría de las eritroplasias orales, en el momento del diagnóstico, son histopatológicamente un carcinoma de células escamosas o muestran displasia epitelial de alto grado (Warnakulasuriya et al., 2021).

2.1.2.4. FIBROSIS ORAL SUBMUCOSA

La fibrosis oral submucosa es un desorden de la mucosa potencialmente maligno (OPMD), que se caracteriza por fibrosis de la mucosa oral y submucosa, en casos moderados y avanzados no solo se limita a la cavidad oral, sino que también puede aparecer la fibrosis tanto en la orofaringe como en la parte superior del esófago.

La fibrosis oral submucosa es una “Enfermedad crónica de la mucosa oral, inicialmente aparece pérdida de la elasticidad de la lámina propia y, según va avanzando la enfermedad, aparecerá fibrosis tanto en la lámina propia como en la submucosa de la cavidad oral junto con atrofia epitelial” (Iocca et al., 2020).

Las características clínicas varían en función del estadio de la enfermedad. Generalmente los pacientes referirán intolerancia a alimentos picantes y sensación de quemazón en la mucosa oral. Los signos iniciales son mucosa pálida, depilación lingual, petequias y pueden llegar a aparecer vesículas. Según avanza la enfermedad aparecerá fibrosis en los labios, en la mucosa yugal y paladar blando que conducirá a la aparición de trismus. Cada vez hay más pruebas que respaldan el papel de la susceptibilidad genética y los antecedentes familiares en la patogenia y la presentación clínica de la fibrosis oral submucosa (Kerr et al., 2011).

2.1.2.5. ANEMIA DE FANCONI (AF)

Existen cerca de 20 síndromes de cáncer familiar y las personas que nacen con predisposiciones genéticas heredadas desarrollan neoplasias malignas hematológicas y cánceres sólidos a una edad más temprana y con una frecuencia relativamente alta. Ejemplos importantes son la anemia de Fanconi, síndrome de Cowden, de Blooms o de Li Fraumeni, el xeroderma pigmentoso y la ataxia-telangiectasia (Warnakulasuriya et al., 2021) . Muchos de estos síndromes son causados por alteraciones en los genes supresores de tumores, o genes de reparación del ADN. De los muchos síndromes de cáncer familiar descritos, la anemia de Fanconi tiene la evidencia más fuerte de una predisposición al cáncer oral (Warnakulasuriya et al., 2021) (Montero & Patel, 2015a).

La anemia de Fanconi (AF) es trastorno autosómico recesivo de los genes de reparación del ADN. Se caracteriza por anomalías físicas congénitas (malformaciones esqueléticas), anemia aplásica y pancitopenia progresiva. La AF puede provocar insuficiencia de la médula ósea, leucemia y/o tumores sólidos, incluidos los de cabeza y cuello siendo el carcinoma escamoso de cavidad oral el más frecuente. El riesgo para el desarrollo de COCE en paciente con AF aumenta de 500-700 veces en comparación con la población general (Kutler et al., 2003).

2.2.2.6. LIQUEN PLANO ORAL

El liquen plano oral se caracteriza por la presencia de parches reticulares blancos bilaterales que afectan a la mucosa, lengua y encías, pueden aparecer áreas con ulceración y atrofia.

El diagnóstico del liquen plano oral debe basarse en criterios clínicos e histopatológicos. Se caracteriza por la presencia de lesiones blancas bilaterales, más o menos simétricas, que afectan a la mucosa bucal, lingual, labio y encía. Además, se pueden observar lesiones papulares blancas y una red en forma de encaje de líneas ligeramente elevadas (patrón reticular, anular o lineal) con o sin erosiones y ulceraciones. En ocasiones, puede manifestarse como una gingivitis descamativa. En cuanto a los criterios histológicos, se observa un infiltrado predominantemente linfocítico, similar a una banda bien definida, que se limita a la parte superficial del tejido conectivo. Además, se presentan signos de degeneración vacuolar en las capas de células basales y/o suprabasales, junto con apoptosis de queratinocitos. En el tipo atrófico, se produce adelgazamiento del epitelio y, en ocasiones, ulceración debido a la destrucción de las células basales. La transformación maligna ocurre entorno al 2% (Iocca et al., 2020).

2.1.2.7. QUERATOSIS ACTÍNICA

Es tipo de lesiones se producen por efecto de la radiación ultravioleta. Aparecen predominantemente en la piel y el bermellón del labio inferior. Puede haber lesiones localizadas o difusas de placas descamativas blancas o lesiones escamosas con áreas rojas intercaladas. En casos muy leves, los pacientes pueden presentar simplemente sequedad de los labios. La superficie blanca se debe a la hiperqueratosis, mientras que el color rojo se debe a la atrofia epitelial. Histológicamente, el epitelio puede mostrar hiperplasia o atrofia, distintos grados variables de queratinización o paraqueratinización, atipia citológica y aumento de la actividad mitótica. La lámina propia a menudo muestra degeneración basófila del colágeno, elastosis y

vasodilatación. La inflamación liquenoide a menudo está presente. Se debe realizar un diagnóstico histopatológico de queratosis actínica liquenoide (Iocca et al., 2020).

2.2.2.8. LUPUS ERITEMATOSO ORAL

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune crónica que se puede clasificar principalmente en tres formas clínicas: (a) sistémica, (b) inducida por fármacos y (c) discoide. Aproximadamente el 20% de los pacientes con lupus sistémico pueden presentar lesiones orales. Estas lesiones orales de lupus eritematoso muestran características clínicas similares a las del liquen plano oral. Típicamente, el lupus eritematoso oral se manifiesta como una zona central circular de mucosa atrófica, con ulceración superficial y rodeada de estrías blanquecinas. Las áreas más afectadas suelen ser la mucosa bucal, el paladar y los labios. Los carcinomas que se desarrollan a partir del lupus eritematoso oral son más frecuentes en los labios y raramente intraorales. No siempre es posible distinguir intraoralmente entre el liquen plano y el lupus eritematoso. (Iocca et al., 2020).

2.1.2.9. DISQUERATOSIS CONGÉNITA

El diagnóstico de la disqueratosis congénita, también conocida como síndrome de Zinsser-Cole-Engman, se basa en una enfermedad hereditaria que se considera un trastorno potencialmente maligno. La mayoría de los casos son de origen hereditario y pueden estar ligados al cromosoma X, ser autosómicos dominantes o autosómicos recesivos, con una penetrancia variable. Esta condición suele manifestarse tempranamente y siempre debe ser considerada y descartada en niños que presenten leucoplasia oral. Se caracteriza por la presencia de la tríada de leucoplasia oral, hiperpigmentación de la piel y distrofia ungueal (Iocca et al., 2020).

2.1.2.10. LESIONES LIQUENOIDES

Las lesiones liquenoides orales carecen de la apariencia clínica o histológica típica del liquen plano oral, es decir, pueden no ser simétricas y pueden ser unilaterales. Son lesiones que no presentan las características clínicas y/o histopatológicas consideradas típicas (pero compatibles) del liquen plano oral. Las lesiones liquenoides orales muestran característicamente pápulas blancas y formación reticular y, en ocasiones, se acompañan de otros tipos como lesiones erosivo-ulceroso, atrófico, en placa y ampolloso (Iocca et al., 2020).

2.1.2.11. ENFERMEDAD ORAL DE INJERTO CONTRA HUESPED

Aparece en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben trasplante alogénico de células madre. Son lesiones orales con apariencia liquenoide, eritema, atrofia y ulceración. La enfermedad multisistémica crónica de injerto contra huésped es un factor de riesgo para el desarrollo de cualquier tumor sólido y significativamente mayor para el cáncer oral entre los pacientes después de un año del trasplante (Iocca et al., 2020).

2.2. CLINICA

El dolor es el síntoma más común en COCE, suele presentarse cuando la lesión ha alcanzado un tamaño notable y es cuando el paciente solicita asistencia médica. Los COCE precoces suelen ser asintomáticos y por ello pasan desapercibidos. Otros síntomas incluyen dolor de oído, sangrado, movilidad de los dientes, problemas para respirar, dificultad para hablar, disfagia, problemas para usar prótesis, trismus y parestesias. Los COCE en la lengua y en el suelo de la boca el dolor suele aparecer de forma precoz.

EL COCE puede aparecer en cualquier lugar, aunque hay ciertas áreas en las que es más común encontrarlo. Las localizaciones más frecuentes son la lengua y el suelo de

la boca, ocurre en más del 50% de los casos. Otras zonas de afectación son la mucosa yugal, la zona retromolar, la encía, el paladar blando y, con menor frecuencia, el dorso de la lengua y el paladar duro. Excluyendo el labio, la lengua es la localización más frecuente del COCE.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con COCE se presentan en estadios avanzados a pesar de la facilidad de la exploración física y autoevaluación. Una exploración física completa y exhaustiva es obligatoria en cualquier paciente con sospecha de COCE. La inspección visual y la palpación permiten una impresión de la extensión de la enfermedad.

En el estudio inicial se realizará una biopsia para el diagnóstico de certeza, las lesiones accesibles pueden hacerse biopsia bajo anestesia local pero algunos pacientes requerirán un examen bajo anestesia general para lesiones inaccesibles por trismus, dolor o localización muy posterior.

Las imágenes radiográficas son importantes para evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales y las relaciones del tumor con las estructuras adyacentes. La tomografía computarizada es el estudio de elección para la evaluación de los ganglios cervicales y la afectación del hueso, especialmente la afectación cortical temprana y la diseminación ganglionar extracapsular. La resonancia magnética proporciona información complementaria sobre la extensión de los tejidos blandos y la invasión perineural, también es útil para evaluar la extensión de la afectación del hueso medular. La mayoría de los pacientes con COCE no tienen riesgo de metástasis a distancia, por lo tanto, el papel de la PET en la evaluación preoperatoria es controvertido. A pesar de los grandes avances en las tecnologías de imagen como la TC, la RMN y la PET para la detección preoperatoria no invasiva de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, en un número significativo de pacientes estas modalidades de imagen pasan por alto la metástasis (Akoğlu et al., 2005) (Liao et al., 2012). Un metaanálisis que comparó varias modalidades para el diagnóstico de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en pacientes con COCE con cuello clínicamente negativo, encontró una sensibilidad del

47%, 57 %, 48 %, 63 % y 56% para TC, RMN, PET, ultrasonido y citología por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido, respectivamente (Liao et al., 2016a).

En general, la supervivencia a 5 años para el COCE es del 60 %, pero varía del 10% al 82 % según el estadio, la edad, la comorbilidad y la ubicación en la cavidad oral. Los datos para identificar los factores de riesgo clínicos de recurrencia local son limitados. La presencia de metástasis ganglionares tiene el mayor efecto sobre la supervivencia, reduciendo la supervivencia en un 50% (Altuwaijri et al., 2021).

2.3. TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para el COCE es fundamentalmente quirúrgico con radioterapia o quimioterapia adyuvantes cuando esté indicado. La cirugía implica la extirpación del tumor con un margen de tejido clínicamente no afectado, tomado arbitrariamente aproximadamente 1 cm del borde palpable del tumor, con el objetivo de asegurar la extirpación de la extensión tumoral microscópica. Independientemente del tratamiento, éste no debería diferirse más allá de 30 días para todos los cánceres de cabeza y cuello ya que tiene importancia en el pronóstico (Gigliotti et al., 2019).

Se recomienda la cirugía para tumores en estadios tempranos y la cirugía y/o la quimiorradioterapia para tumores en estadio avanzado. La radioterapia se emplea para el tratamiento no quirúrgico del COCE pero en la mayoría de los pacientes con COCE en estadios avanzados se emplea junto con la cirugía, y en la mayoría de las veces como tratamiento postoperatorio (Cooper et al., 2004). La quimioterapia en el manejo del COCE fue considerada paliativa en las décadas de 1950, 1960 y 1970. Sin embargo, con la introducción del cisplatino, los ensayos clínicos de quimioterapia de inducción demostraron que se observó respuesta a la quimioterapia en un número significativo de pacientes. Sin embargo, a diferencia de otros sitios en el área de la cabeza y el cuello, la respuesta a la quimioterapia de inducción no se tradujo en un control a largo plazo de los COCE (Bernier et al., 2005). Las terapias dirigidas con inhibidores de EGFR son un área activa de investigación en este momento (Shah & Gil, 2009a) . La inmunoterapia y

la terapia génica también son áreas de investigación en las que es necesario seguir trabajando.

Los factores que influyen en la elección del tratamiento inicial son los relacionados con las características del tumor primario, los relacionados con el paciente y los relacionados con el equipo de tratamiento. En la selección del tratamiento óptimo para el COCE, se deben considerar estos tres factores en su conjunto para la planificación del tratamiento inicial. El objetivo final del tratamiento del cáncer de la cavidad oral es erradicar el cáncer, preservar o restaurar la forma y la función, minimizar las secuelas del tratamiento y finalmente prevenir cualquier recaída. Para lograr estos objetivos, las modalidades de tratamiento actualmente disponibles incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamientos de modalidad combinada y estrategias de prevención primaria y secundaria que incluyen cambios en el estilo de vida y quimioprevención (Shah & Gil, 2009a).

Los factores tumorales a tener en cuenta para la elección del tratamiento en los carcinomas de cavidad oral son: localización, tamaño tumoral, histología, afectación ganglionar y tratamiento previo del mismo.

En cuanto a la localización de los carcinomas orales de la cavidad oral (COCE), el cáncer de labio tiene buen pronóstico, así como el de paladar duro y la encía del maxilar por su bajo riesgo de metástasis cervicales. El carcinoma escamoso de lengua, suelo de boca y encía mandibular tiene peor pronóstico por su alta incidencia de metástasis ganglionares con un impacto adverso sobre el pronóstico (Dolens et al., 2021).

El tamaño es otro de los factores a tener en cuenta. Tumores pequeños y superficiales permiten una resección intraoral, la dificultad de estos tumores pequeños (T1- T2) reside en que en un 20-30% de ellos producen metástasis ganglionares no detectables clínicamente. Los tumores más grandes requieren abordajes más extensos para permitir una adecuada escisión. La pérdida de una parte significativa de la lengua, del suelo de la boca o la mucosa yugal y la pérdida de un segmento de la mandíbula

después de la resección tumoral serán indicadores de cirugía reconstructiva (Shah & Gil, 2009b)

La característica histológica más importante del tumor primario que afecta a la elección del tratamiento y al pronóstico es su profundidad de invasión (DOI), lesiones grandes con mayor profundidad de invasión tiene mayor riesgo de metástasis ganglionares que aquellas con menor profundidad de invasión. Sería ideal conocer el DOI antes de decidir si realizar la disección electiva del cuello, pero esta información se obtiene una vez realizada el tratamiento, y de su dimensión dependerá el tratamiento postoperatorio (D’Cruz et al., 2015a; Hutchison et al., 2019; Keski-Santti et al., 2006).

En cuanto a factores dependientes del paciente: el sexo y la edad, afecta más a hombres que a mujeres, la proporción hombre mujer es de 4 a 1 (Funk et al., 2002a). Los varones tienen peor tasa de supervivencia a 5 años por mayor afectación ganglionar al diagnóstico. La incidencia más alta se encuentra alrededor de los 70 años. Los pacientes con edad avanzada presentan también peor supervivencia por retraso al diagnóstico, peor estado nutricional y menor capacidad para soportar modalidades terapéuticas agresivas (Myers et al., 2000). Aproximadamente 5-10% de los casos de cáncer de lengua ocurren en pacientes jóvenes en muchos de los cuales no se identifican factores de riesgo (Lam et al., 2006) . La presentación más temprana se asocia a mayor supervivencia específica pero mayor riesgo de recaída local que los pacientes de edad avanzada (Tagliabue et al., 2021a). A la hora de elegir el tratamiento es importante la edad del paciente, no siendo una contraindicación absoluta, así como las comorbilidades. La comorbilidad es un fuerte predictor independiente de mortalidad en pacientes con COCE (Pfister et al., 2020). En cuanto a los factores médicos a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento idóneo son importantes las afecciones cardiopulmonares, éstas aumentan la morbimortalidad de un tratamiento quirúrgico extenso (Marrow et al., 2014), así como el estilo de vida del paciente, la negativa del paciente para dejar de fumar y beber provoca un aumento de complicaciones y aumenta el riesgo de recaídas y de nuevos tumores primarios. El tratamiento previo en la misma zona es otro de los factores a tener en cuenta, la radioterapia administrada en el mismo lugar para lesiones diferentes posiblemente impida la reirradiación, así como un cierre

primario. Las cirugías previas en la misma zona a tratar también dificultan un cierre primario, por lo que es importante tener en cuenta tratamientos previos en la zona ya que requerirá una planificación cuidadosa por necesidad de uso de colgajos locales o incluso transferencia de tejido libre.

En referencia al equipo que desarrollará el tratamiento es importante tener en cuenta la experiencia tanto en cirugía, radioterapia, quimioterapia, así como los servicios de rehabilitación. Es importante conocer que el tratamiento del COCE es multidisciplinar, y que el apoyo de varias disciplinas es esencial para un resultado exitoso. Los pacientes tratados en centros de alto volumen tienen mejores resultados en relación con los pacientes tratados en centros de bajo volumen (Pfister et al., 2020).

El tratamiento del carcinoma de células escamosas de lengua libre es fundamentalmente quirúrgico, consiste en una glosectomía junto con una disección de los ganglios linfáticos cervicales. Se realizará una disección electiva del cuello cuando no exista evidencia de afectación ganglionar y la profundidad de invasión del tumor sea mayor o igual a 4mm. Se realizará una disección terapéutica del cuello cuando exista evidencia de afectación ganglionar cervical (J. Daniell et al., 2020).

2.3.1. GLOSECTOMIA.

En cuanto a la clasificación de las glosectomías, existen 5 tipos: (Ansarin et al., 2019).

Tipo I: Mucosectomía.

La resección incluye la mucosa en tejido sano con márgenes de seguridad adecuados (1,0-0,5 cm dependiendo de si la lesión está bien delimitada o no). La mucosa y la submucosa se incluyen hasta las fibras musculares intrínsecas de la lengua. El margen de resección profunda debe incluir una capa delgada de los músculos intrínsecos debido a una posible invasión de la submucosa. Generalmente, la herida se deja

cicatrizarse por segunda intención, aunque el defecto puede cerrarse parcialmente de forma primaria o cubrirse con un injerto de piel.

Indicación: Lesiones precancerosas superficiales sospechosas, limitadas al epitelio de la lengua sin biopsia previa. El objetivo de la cirugía es extirpar toda la lesión con márgenes adecuados hasta el tejido sano con intención tanto diagnóstica como curativa.

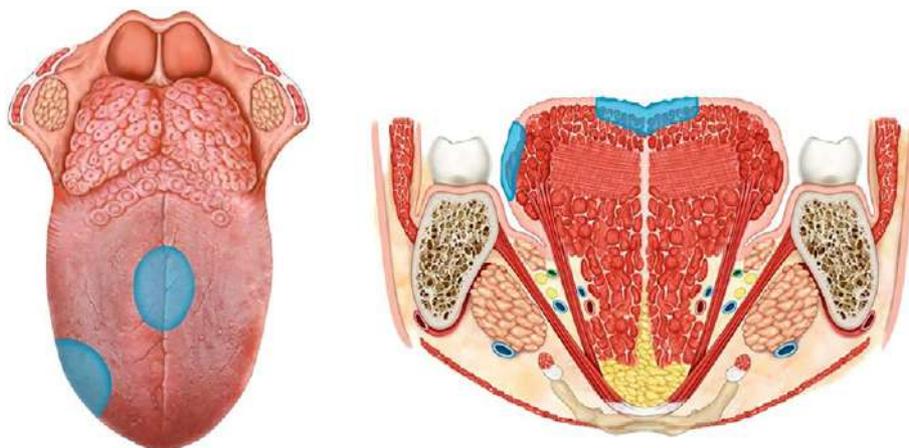


Figura 2.1. Mucosectomía Tipo I

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

Tipo II: Glosectomía parcial

La resección incluye la mucosa normal adyacente, la submucosa y los músculos intrínsecos hasta la superficie de los músculos extrínsecos (cuando cambian las direcciones de las fibras musculares), con márgenes de seguridad apropiados (aproximadamente 1,5 cm). La resección suele tener forma de diamante en la superficie, mientras que más profundamente tiene forma de cono truncado con los músculos intrínsecos en el vértice. Las ramas terminales de la arteria lingual deben ligarse y el nervio lingual suele conservarse. El cierre puede ser parcial o total con el objetivo de evitar sangrado, edema postoperatorio y cicatrices retraídas.

Indicación: Lesiones que infiltran submucosa y superficialmente en músculos intrínsecos, pero no músculos extrínsecos, o infiltración menor de 10 mm de profundidad.

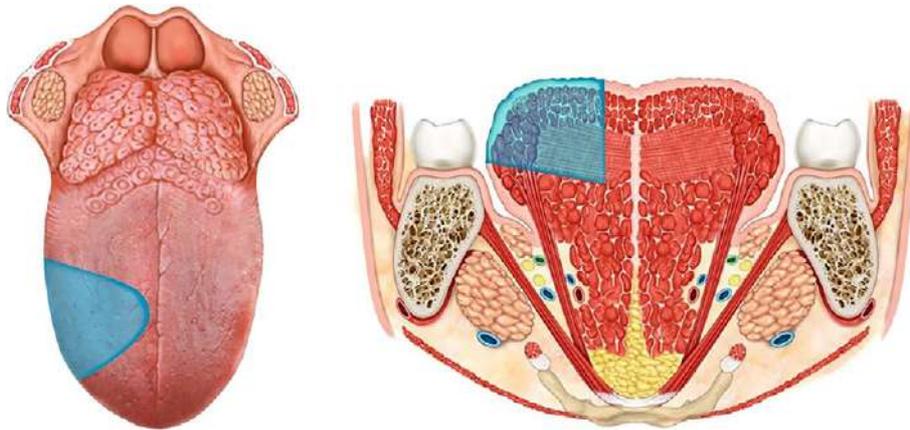


Figura 2.2. Glossectomia Tipo II

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

Tipo III:

IIIA Hemiglossectomia:

La resección incluye la mucosa, la submucosa y los músculos intrínsecos y extrínsecos del mismo lado de la lesión. Se reseca la mucosa hasta tejido sano con márgenes de seguridad adecuados (al menos 1,5 cm); la arteria lingual debe ligarse y extirparse en bloque con los nervios lingual e hipogloso, en la muestra del tumor primario y los ganglios del cuello. Se conserva la base de la lengua ipsilateral. La punta de la lengua puede conservarse o no.

Indicación: lesiones que infiltran los músculos intrínsecos y mínimamente extrínsecos o infiltración mayor de 10 mm. pero confinada dentro de la lengua ipsilateral

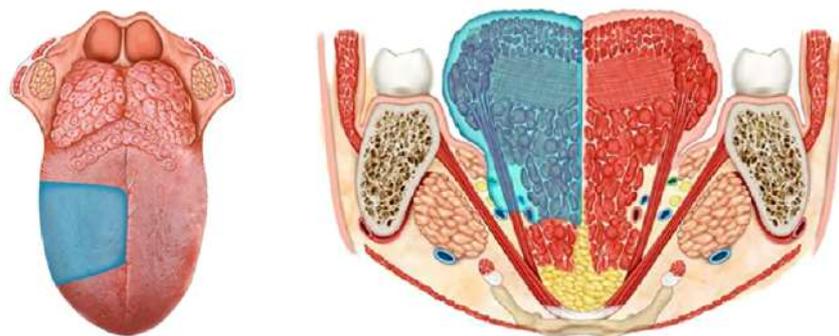


Figura 2.3. Glossectomia Tipo IIIA

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

IIIB Hemiglossectomia compartimental:

La resección incluye la mucosa, submucosa, músculos intrínsecos y extrínsecos homolaterales a la lesión, músculos geniogloso, hiogloso y estilogloso, y la porción inferior del músculo palatogloso. Medialmente, el rafe de la línea media se incluye en la resección. El nervio lingual se reseca lo más cranealmente posible. El nervio hipogloso se extrae después del asa, la arteria y la vena linguales se ligan en las proximidades del cuerno del hueso hioides y se extraen en bloque con la muestra y los ganglios del cuello. Indicación: Lesiones que infiltran masivamente los músculos intrínsecos y extrínsecos pero confinadas a la lengua ipsilateral

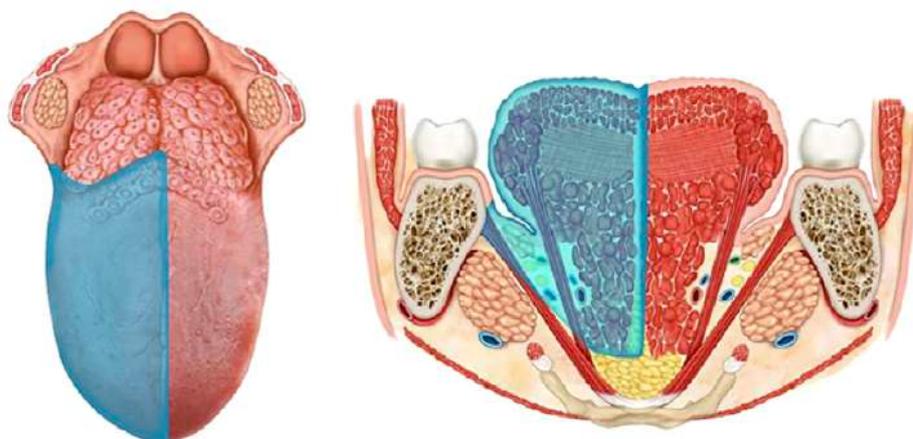


Figura 2.4. Glossectomia Tipo IIIB

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

Tipo IV:

IVa Glosectomía subtotal:

Esta es una glosectomía subtotal anterior con preservación de ambos lados de la base de la lengua, el músculo hiogloso posterior y los nervios hipogloso y lingual, del lado menos afectado.

Indicación: Lesiones que surgen en la porción anterior de la lengua móvil y exceden el área de origen hemilingual que involucra el músculo geniogloso contralateral pero limitado a la lengua móvil

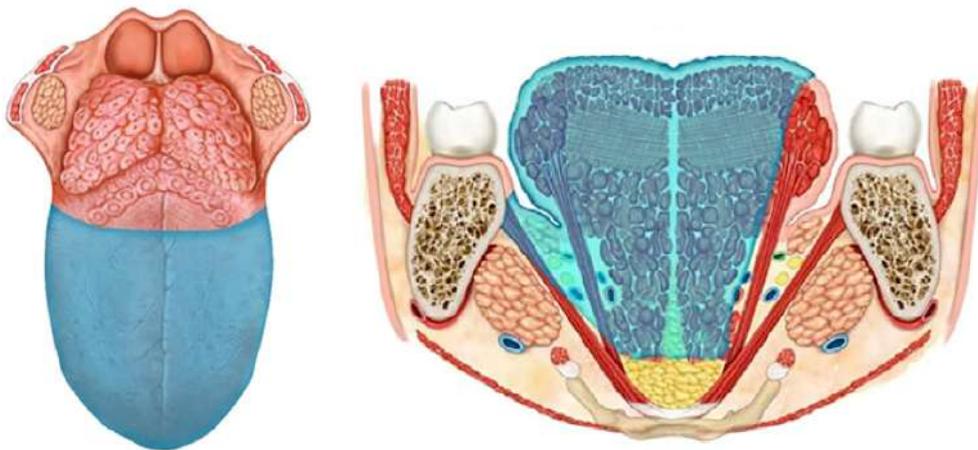


Figura 2.5. Glosectomía Tipo IVA

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

IVb Glosectomía casi total:

Glosectomía tipo IVa con extensión a la base ipsilateral de la lengua. Se conservan las siguientes estructuras contralaterales: músculos hiogloso y estilogloso, nervios hipogloso y lingual y arteria lingual (unidad funcional de la base de la lengua).

Indicación: Lesiones masivas que superan el borde del área de origen hemilingual infiltrando la base ipsilateral de la lengua y el músculo geniogloso contralateral.

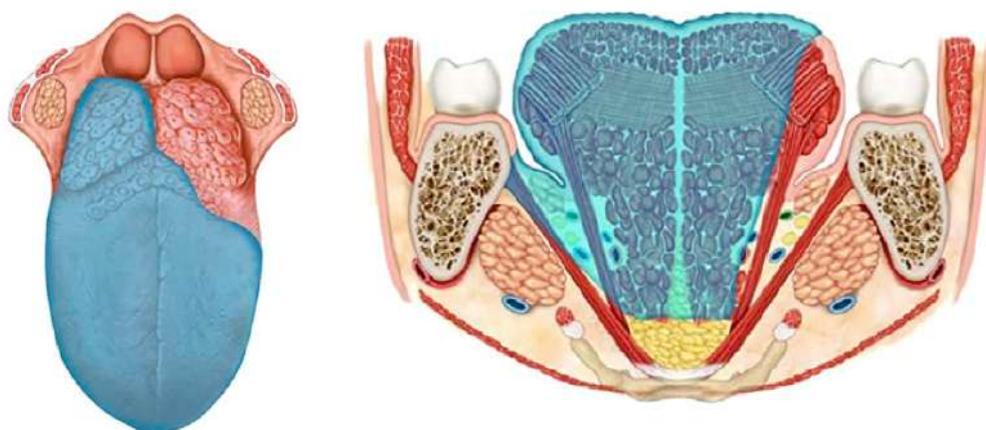


Figura 2.6. Glossectomia Tipo IVB

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

Tipo V: Glossectomía total

La resección incluye toda la lengua móvil y la base de la lengua seccionada al nivel de la vallécula; incluye músculos intrínsecos y extrínsecos, ambas arterias linguales, hipogloso, nervios linguales y el piso de la boca.

Indicación: lesiones infiltrantes masivas, por ejemplo, las de la superficie ventral anterior de la lengua, el dorso de la lengua o la base de la lengua, que afectan bilateralmente al geniogloso extrínseco, hiogloso y estilogloso con deterioro de la movilidad de la lengua.

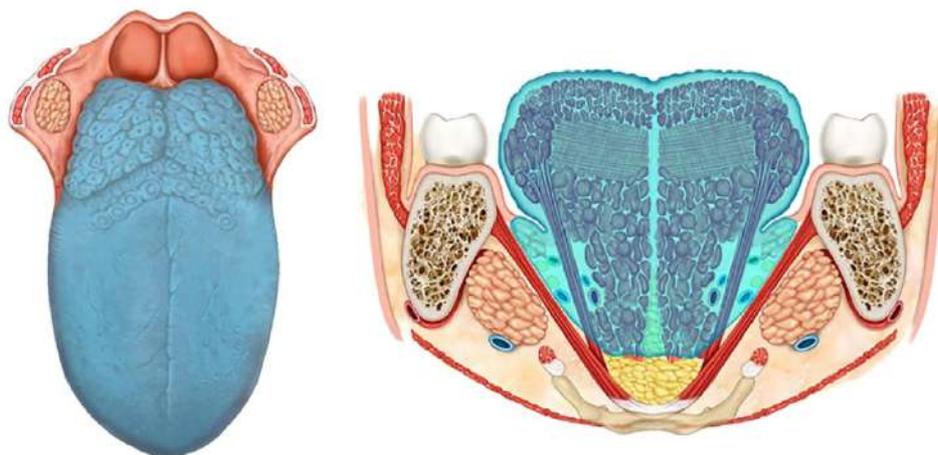


Figura 2.7. Glossectomia Tipo V

Fuente: Ansarin (Ansarin et al., 2019)

2.3.2. DISECCIÓN GANGLIONAR

La disección electiva del cuello, niveles I-II-III, se realiza para un correcto diagnóstico. La disección de los ganglios linfáticos del cuello debe llevarse a cabo siempre y cuando el riesgo de metástasis supere el 15-20%. Excepto el carcinoma escamoso de labio y paladar duro, que tienen una menor incidencia de metástasis en los ganglios cervicales en el momento del diagnóstico, el carcinoma escamoso de cavidad oral (CECO) se caracteriza por una alta incidencia de metástasis tempranas en los ganglios linfáticos cervicales, particularmente los tumores que surgen de la lengua y el suelo de la boca. Más del 30% de los pacientes con cáncer de cavidad oral y cuello clínicamente negativo, N0, tienen metástasis ocultas en los ganglios cervicales en el momento del diagnóstico. La incidencia depende del sitio del tumor primario, la profundidad del tumor y su tipo histopatológico. (Ibrahim et al., 2020). Las metástasis en los ganglios linfáticos son el factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica. La presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico reduce la supervivencia hasta en un 50% (Altuwajri et al., 2021)

Existe un fuerte debate sobre el tratamiento del cuello para el COCE en estadios tempranos (estadios I y II), es decir con cuellos clínicamente negativos. Tanto la disección electiva del cuello como la política de “espera vigilante” tienen sus defensores. El debate surge del hecho de que la disección electiva del cuello de rutina agregará costos y morbilidad innecesarios mientras que no exista una investigación preoperatoria para estar 100% seguro de que no existe micrometástasis ganglionar en el momento del diagnóstico, si se descuida conducirá a un control regional deficiente y a una disminución de la supervivencia (Altuwajiri et al., 2021; Capote et al., 2007; Chien et al., 2023; D’Cruz et al., 2015a; Hutchison et al., 2019; Keski-Santti et al., 2006).

La incidencia de metástasis ocultas en el COCE, es decir, entre los pacientes donde no existe evidencia clínica o radiológica de metástasis en ganglios linfáticos antes de la disección. ganglionar cervical, detectada mediante métodos histopatológicos e inmunohistoquímicos oscila entre el 15 % y el 40 % (Altuwajiri et al., 2021; Capote et al., 2007; Chien et al., 2023; D’Cruz et al., 2015a; Hutchison et al., 2019; Keski-Santti et al., 2006). Aunque el cribado del cuello clínicamente negativo mediante ecografía, TC, RMN o tomografía por emisión de positrones (PET) puede ayudar a detectar algunas de estas metástasis ganglionares no palpables, lo cierto es que la sensibilidad de las diferentes pruebas radiológicas, a pesar de los avances tecnológicos, para la detección de metástasis ocultas siguen siendo bastante bajas: tomografía computarizada 47,0%, resonancia magnética 56,6%, tomografía por emisión de positrones 48,3%, ultrasonido 63,3% y aspiración con aguja fina guiada por ultrasonidos 56,4% respectivamente (Liao et al., 2016b). En pacientes con cuellos negativos, la decisión de realizar una disección electiva del cuello en estadios iniciales, T1-T2, ha sido un tema de debate durante años.

A medida que aumenta el tamaño tumoral aumenta también el riesgo de metástasis ganglionares. Los tumores ubicados en la parte anterior de la cavidad oral tienen menor riesgo de diseminación ganglionar regional en comparación con lesiones similares ubicadas en la parte posterior de la cavidad oral. La presencia de afectación ganglionar reduce la tasa de supervivencia a 5 años en un 20-30%, en comparación a un 50% a 5 años de los pacientes que no presentan afectación ganglionar (Funk et al.,

2002b). Los tumores de lengua con afectación del tercio posterior tienen peor supervivencia a cinco años, 36%, respecto a los tumores con afectación de los dos tercios anteriores, 64% (Nason et al., 1996).

La disección electiva del cuello debe de llevarse a cabo siempre que la probabilidad de metástasis ocultas se superior al 20% (Doll et al., 2022)(Weiss et al., 1994). Tumores con afectación de la lengua o el suelo de la boca con una profundidad de invasión de más de 3mm debe de realizarse una disección electiva del cuello (END) por la mayor tasa de afectación ganglionar. Pacientes con COCE con cuellos clínicamente negativos y DOI >3mm debe de realizarse una disección electiva del cuello (END) o vaciamiento supraomohioideo, niveles I-II-III, ya que desarrollan menos recurrencias que aquellos en los que no se le trata el cuello (Hutchison et al., 2019; Ibrahim et al., 2020). En estadios tempranos END mejora significativamente la tasa de supervivencia a 5 años. La disección electiva del cuello en estadios iniciales disminuye la recurrencia regional y mejora la tasa de supervivencia 5 años (Ibrahim et al., 2020).

Algunos autores consideraban no tratar el cuello, es decir realizar una espera vigilante de forma que se evita un procedimiento quirúrgico adicional en hasta un 70% de los pacientes que finalmente serán NO patológico, disminuyendo así los costes y las posibles complicaciones que pudieran ocurrir (Kumar et al., 2022). Esta demostrado el beneficio en términos de supervivencia específica y supervivencia libre de enfermedad, 13 y 24 puntos porcentuales respectivamente, realizar una disección electiva del cuello, niveles ganglionares I, II y III, en tumores T1 y T2 de lengua donde no existe evidencia clínica ni radiológica de afectación ganglionar cervical (D'Cruz et al., 2015a; Hutchison et al., 2019). Aquellos tumores en estadios iniciales en los que no se realiza una disección electiva del cuello y desarrollan una metástasis ganglionar, será con mayor número de ganglios afectos y con mayor afectación extracapsular, por lo que la cirugía de rescate será más radical, precisará quimioterapia y radioterapia, aumentando los costes y la morbimortalidad (Hutchison et al., 2019). El tratamiento de elección en el carcinoma escamoso de lengua en estadios iniciales debe de ser glosectomía con disección electiva del cuello y en estadios con afectación ganglionar glosectomía con disección terapéutica del cuello. Un metaanálisis en el que se analizaron siete ensayos clínicos aleatorizados,

que incluían 1250 pacientes con COCE en estadios tempranos, concluyó que la disección electiva del cuello mejora la supervivencia específica, la supervivencia libre de enfermedad y reduce la recaída ganglionar de manera significativa (Kumar et al., 2022).

La extensión de la disección del cuello varía según la extensión de las metástasis ganglionares y la ubicación de las mismas. Los primeros ganglios linfáticos afectados por metástasis se ubican en los niveles I, II y III siendo menos frecuente en el nivel IV. La mayoría de los estudios respaldan que la disección electiva del cuello, es decir en cuellos NO al diagnóstico, deben limitarse a los niveles superiores, I al III, debido a las bajas tasas de metástasis en los niveles inferiores, Nivel IV y posteriores. Generalmente las metástasis ganglionares ocurren de manera progresiva, desde el nivel I a los siguientes, pero en ocasiones ocurren metástasis aisladas (“skip metástasis”) en los que la enfermedad progresa directamente a los niveles III o IV sin afectación de los niveles ganglionares I y II (Byers et al., 1997). En estudios posteriores se pone de manifiesto que esta circunstancia es excepcional, inferior al 3% (Weisz Shabtay & Ronen, 2020), incluso para tumores avanzados por lo que no se recomienda incluir en la disección ganglionar del cuello de forma rutinaria los niveles inferiores (Altuwajiri et al., 2021).

2.4. FACTORES PRONÓSTICOS

2.4.1. INVASION PERINEURAL

La invasión perineural (PNI) es un hallazgo patológico común en muchos cánceres de cabeza y cuello, incluido el carcinoma de células escamosas. La invasión perineural es un proceso mediado molecularmente que resulta de las interacciones entre el nervio y el cáncer. Existen cada vez más pruebas que demuestran la interacción. Histológicamente, hay 3 capas de tejido conectivo que componen la vaina del nervio: (1) el endoneuro más interno, que rodea las fibras nerviosas individuales (axones y células de Schwann asociadas); (2) el perineuro, que rodea los fascículos nerviosos individuales

y está compuesto por células endoteliales cubiertas por una lámina basal; y (3) el epineuro más externo, que une varios fascículos nerviosos para formar nervios más grandes (Bakst et al., 2019a)

PNI es un hallazgo histológico de infiltración de células tumorales y es distinto de la diseminación tumoral perineural, que es la extensión tumoral macroscópica a lo largo de un nervio que es radiológica o clínicamente aparente (Bakst et al., 2019a). La invasión perineural (PNI) se define cuando se identifican células tumorales en cualquiera de las 3 capas de la vaina del nervio y/o se identifica un tumor muy cerca del nervio que implica a más de un tercio de su circunferencia. La infiltración de menos de un tercio de la circunferencia del nervio debe considerarse un contacto y no una invasión (Liebig et al., 2009). La PNI puede ser una fuente de diseminación tumoral a distancia mucho más allá de la extensión de cualquier invasión local; y, para algunos tumores, la PNI puede ser la única vía de diseminación metastásica.

La evidencia actual sugiere que PNI es un factor pronóstico adverso en pacientes con COCE. La infiltración perineural se relaciona con mayores tasas de recurrencia locorregional, disminución de la supervivencia tanto específica como libre de enfermedad (Bakst et al., 2019a).

La existencia de PNI puede justificar la disección electiva del cuello puesto que en aquellos tumores con PNI tienen mayor probabilidad de metástasis regionales (Bakst et al., 2019a). Tumores en estadios tempranos con infiltración perineural es predictor para metástasis cervicales ocultas, por lo que estos tumores se benefician de una disección electiva del cuello, niveles del I al III, en términos de supervivencia específica, supervivencia libre de enfermedad y riesgo de recurrencia (Bakst et al., 2019a; Chatzistefanou et al., 2017; D’Cruz et al., 2015a; Dolens et al., 2021).

Los pacientes con COCE e invasión perineural podrían ser candidatos para RT adyuvante. Pero la afectación perineural aislada no ha demostrado beneficio de supervivencia en estadios tempranos tratados con RT adyuvante en comparación con los tratados con cirugía sola (Chatzistefanou et al., 2017). Falta evidencia sólida para

respaldar la indicación de radioterapia a todos los pacientes con PNI de forma aislada, sin otras indicaciones para la RT (Chatzistefanou et al., 2017; Liebig et al., 2009) . La presencia de PNI extensa o de gran calibre debe considerarse una indicación de radioterapia en estos casos (Bakst et al., 2019a).

2.4.2. MARCADORES HEMATOLOGICOS

Los marcadores hematológicos, como son el recuento de neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, albúmina sérica han demostrado una relación con los resultados clínicos adversos (Takenaka et al., 2018).

A medida que los tumores se desarrollan, invaden y metastatizan, los factores inflamatorios desempeñan un papel importante. El vínculo entre la inflamación y la carcinogénesis fue propuesto por primera vez por Rudolf Virchow en 1863, después de la observación de que los leucocitos infiltrantes eran un sello distintivo de los tumores (Takenaka et al., 2018).

Los linfocitos que infiltran el tejido tumoral tienen funciones supresoras de tumores, el aumento de linfocitos infiltrantes de tumores se asocia con un mejor pronóstico en muchos tipos de cáncer (Beal et al., 2016).

Los neutrófilos contribuyen a la progresión tumoral proporcionando un entorno favorable. El recuento y el porcentaje de neutrófilos periféricos son indicadores de inflamación sistémica. Los neutrófilos asociados a tumores pueden promover la progresión y la metástasis del COCE (Ferrandino et al., 2020).

Un índice de neutrófilos y linfocitos (NLR) elevado ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de esófago, gástrico, colon, hígado, próstata y vesícula biliar. Existe una relación entre NLR previa al tratamiento y la supervivencia específica en pacientes con CECO (Takenaka et al., 2018) (Beal et al., 2016;

Gu et al., 2016; Ozdemir et al., 2014; Templeton et al., 2014; Xiao et al., 2014; Yodying et al., 2016).

En cuanto a la albúmina sérica, se ha utilizado con frecuencia como un indicador de desnutrición. Concentraciones bajas de albúmina sérica en pacientes con COCE se asocia a una mayor mortalidad (Ko et al., 2022). El índice neutrófilos albúmina (NPAR), que combina el porcentaje de neutrófilos periféricos y la concentración de albúmina sérica, elevado se relaciona con una peor supervivencia específica y peor supervivencia libre de enfermedad en el COCE (Ko et al., 2022).

Identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracaso del tratamiento o supervivencia deficiente son esenciales y pueden guiar potencialmente nuevas estrategias terapéuticas (Mascarella et al., 2018) Tanto el NLR como el NPAR es una prueba simple, económica y ampliamente disponible, lo que lo convierte en un factor pronóstico candidato potencial para complementar la estadificación del tumor y la atención personalizada (Ko et al., 2022).

2.4.3. INVASION LINFOVASCULAR

El sistema linfático desempeña múltiples funciones protectoras en el cuerpo humano, pero también es la vía de difusión preferencial para el carcinoma escamoso de cavidad oral. La invasión linfovascular se define como la presencia de células tumorales dentro de espacios definidos revestidos de endotelio, ya sea linfáticos o vasos sanguíneos, detectados por tinción con hematoxilina y eosina o inmunohistoquímica. Existirá invasión linfovascular si las células malignas se encuentran dentro de un espacio revestido por endotelio o se adhieren focalmente a la pared del vaso (Mascitti et al., 2022). La penetración de células tumorales en los espacios linfovasculares a través de la capa de células endoteliales se considera un paso en el proceso de metástasis tumorales (Huang et al., 2021). Distintos estudios demuestran que la presencia de invasión linfovascular en el carcinoma escamoso de cavidad oral predice la existencia de metástasis cervicales, ya que la invasión de los vasos linfáticos es el primer paso en el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales (Mascitti et al., 2022). Los pacientes

con carcinoma escamoso de lengua en los que existe infiltración linfovascular tienen mayor riesgo de metástasis cervicales, así como un peor control locoregional de la enfermedad (Dolens et al., 2021; Hakeem et al., 2016).

2.4.4. EDAD

El carcinoma escamoso de lengua generalmente afecta a hombres entre la quinta y la sexta década de la vida, solo el 4-18% de los casos se han descrito en pacientes menores de 40 años (Hilly et al., 2013). El sitio más común del COCE tanto para jóvenes como para adultos es la lengua (Mohideen et al., 2021). En los últimos años se ha informado un aumento progresivo de la incidencia de CECO entre pacientes jóvenes (edad < 45 años), especialmente mujeres sin factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, consumo de alcohol).

El COCE es poco frecuente en personas jóvenes y en la mayoría de los pacientes jóvenes que lo padecen carecen de factores de riesgos. En pacientes menores de 30 años que fuman y beben, la duración de la exposición es insuficiente para el desarrollo de la enfermedad. Fumar durante 21 años puede ser necesario para aumentar el riesgo de cáncer oral (Hilly et al., 2013).

Los pacientes más jóvenes, menores de 60 años, con carcinoma escamoso de lengua tienen una mejor supervivencia específica pero un mayor riesgo de recurrencia que los pacientes de edad avanzada. (Bachar et al., 2011).

Los pacientes más jóvenes presentan un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia específica, pero presentan un mayor riesgo de recurrencia; estos hallazgos podrían estar relacionados porque los adultos jóvenes se pueden beneficiar de mayor número de opciones terapéuticas como la cirugía y la quimioterapia; además los adultos jóvenes suelen tener menor número de comorbilidades y menor número de complicaciones. Las mayores tasas de recurrencia en pacientes jóvenes podrían estar

relacionadas con una mortalidad no relacionada con el cáncer en pacientes de edad avanzada antes de que ocurra la recaída (Mohideen et al., 2021; Tagliabue et al., 2021b). Los pacientes con edad mayor de 60 años al diagnóstico presentan peor pronóstico que los menores de 60 años (Tagliabue et al., 2021b).

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento del COCE, la supervivencia a los 5 años para el carcinoma escamoso de cavidad oral es de alrededor del 60%, y no ha habido una mejora significativa en los últimos 20 años (Huang et al., 2021).

2.4.5. SEXO

El CECO afecta predominantemente a hombres entre la quinta y sexta década de vida con una larga historia de alcohol y tabaco. Los hombres tienen de 2 a 4 veces más probabilidades de contraer cáncer oral de células escamosas que las mujeres (Bachar et al., 2011).

La proporción de hombres y mujeres diagnosticados con cáncer oral ha disminuido de aproximadamente 5:1 en la década de 1960 a menos de 2:1 en 2002 (Parmar et al., 2021). Otra tendencia identificada es el aumento de la incidencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe en adultos jóvenes en la Unión Europea y los Estados Unidos.

Actualmente existe un aumento en COCE sin factores de riesgo asociados y suelen ser mujeres jóvenes o ancianas que desarrollan el COCE en la lengua seguido por el suelo de la boca. Este grupo supone del 13-35% de la población con COCE (DeAngelis et al., 2018). Parece que mujeres afectas de COCE que no beben y no fuman tienen peor pronóstico; mujeres de edad avanzada (>70 a), sin factores de riesgo que desarrollan COCE tienen menor supervivencia libre de enfermedad. (DeAngelis et al., 2018).

2.4.5. MÁRGENES

El objetivo general de la cirugía oncológica en el carcinoma escamoso de cavidad oral debe ser la resección completa del tumor con verificación histológica de márgenes libres de tumor.

El tamaño del margen patológico es una consideración importante para determinar la necesidad de un tratamiento adicional. El Colegio de Patólogos del Reino Unido publica una guía sobre los márgenes patológicos del COCE. Clasifica un margen <1 mm como afectado, 1-5 mm como estrecho y >5 mm como libre. Las pautas actuales en cáncer oral recomiendan que se resequen 10-15 mm de mucosa normal (visible y palpable) más allá del COCE para obtener márgenes quirúrgicos libres (J. R. Daniell et al., 2022), de esta forma aumentaremos la probabilidad en la obtención de bordes libres y una menor probabilidad de recaída locorregional y supervivencia específica (J. Daniell et al., 2020; J. R. Daniell et al., 2022).

Existe evidencia que sugiere que los márgenes de menos de 5 mm tienen tasas de recurrencia local significativamente más altas que los márgenes de 5 mm o más. Los cirujanos deberían apuntar a que su margen quirúrgico proporcione un margen patológico libre de al menos 5 mm como mínimo. Si los márgenes patológicos son <5 mm, se debe considerar un tratamiento adicional (Anderson et al., 2015).

La presencia de displasia epitelial cerca del margen en ausencia de células tumorales es un factor de riesgo de recurrencia en pacientes que no reciben terapia adyuvante (Anderson et al., 2015).

2.4.6. PROFUNDIDAD DE INVASION (DOI)

La medición histológica de DOI requiere reconocer el nivel de la membrana basal de la mucosa normal más cercana y trazar una línea hasta el punto más profundo de

invasión. DOI igual o superior a 4 mm fue un predictor independiente de afectación ganglionar: desde entonces, ese punto de corte se ha adoptado ampliamente como criterio independiente para disección electiva del cuello (Galli et al., 2021). Fukano y colaboradores encontraron metástasis cervicales subclínicas en tumores de lengua en el 64,7% a >5mm de profundidad de invasión y en el 5,9% por debajo de este valor (Dolens et al., 2021; Fukano et al., 1997).

2.4.7. BUDDING TUMORAL

El budding tumoral se define como la presencia de células individuales aisladas o grupos de células pequeñas (hasta cuatro) dispersas en el estroma por delante del frente invasivo del tumor. El budding representa dos características malignas: la desunión celular y la invasión activa. La presencia de esta característica histológica se ha asociado con un comportamiento agresivo y se correlaciona con recurrencia, metástasis y disminución de la supervivencia en varios tumores malignos como son cánceres colorrectales, esofágicos, pancreáticos y pulmonares (Wang et al., 2011).

La presencia de budding tumoral se asocia con una disminución de la supervivencia específica y una disminución de la supervivencia libre de enfermedad en el carcinoma escamoso de lengua (Dolens et al., 2021; Elseragy et al., 2022)

2.3.3. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

2.3.3.1. RADIOTERAPIA

La radioterapia (RT) es una de las modalidades de tratamiento más importantes para los cánceres de cabeza y cuello (CCC), ya sea como tratamiento primario o combinado con cirugía y quimioterapia. Durante los últimos 20 años, la

tecnología de RT ha avanzado de 2D (bidimensional) a 3D, IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y SRT (radioterapia estereotáctica). Con el avance de la tecnología, la RT se ha vuelto altamente conformacional y se está logrando un aumento de la dosis en el tumor mientras se reducen las dosis en el tejido normal. Si se utiliza como tratamiento combinado junto con la cirugía se recomienda que la radioterapia comience antes de las seis semanas posteriores a la cirugía (Omura, 2014).

El tratamiento postoperatorio adyuvante está indicado en pacientes con alto riesgo de recurrencia locorregional. En estadios tempranos, I y II, las recurrencias locorregionales pueden ocurrir hasta en un 30-35 % de los pacientes, y alrededor del 20% finalmente morirá a causa de la enfermedad, sin embargo, numerosos estudios, y especialmente las pautas de tratamiento de la Red Nacional Integral del Cáncer de 2018, no recomiendan el uso de radioterapia posoperatoria en pacientes con COCE con enfermedad pT1-2 N0-1 y destacan el uso de la cirugía sola como tratamiento de modalidad única estándar (Ivaldi et al., 2019). La radioterapia adyuvante se utiliza para prevenir el fracaso locorregional y mejorar la supervivencia.

En COCE localmente avanzado, la decisión de complementar la cirugía con radioterapia suele basarse en la evaluación anatomopatológica final, que incluye un análisis de diferenciación tumoral, patrón de invasión, invasión vascular e invasión perineural, márgenes quirúrgicos y estado ganglionar. En tal entorno clínico, las indicaciones de RT surgen de los resultados de varios estudios retrospectivos y 3 ensayos aleatorizados con cohortes pequeñas (Kokal et al., 1988; Mishra et al., 1996; Rodrigo Tapia et al., 2004).

En general, se recomienda la radioterapia adyuvante a pacientes con al menos dos factores de riesgo menores: tamaño tumoral T4 patológico, afectación al menos dos ganglios linfáticos, márgenes próximos, DOI>10mm, invasión linfática, invasión vascular y tumores indiferenciados. En estos pacientes el añadir RT adyuvante a la cirugía consigue un aumento en el control locorregional a 5 años estadísticamente significativo: cirugía con radioterapia adyuvante 75,4% vs cirugía solamente 66,3% y también un aumento en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años: cirugía + RT 55,9% vs cirugía

41,7%. En cuanto a la afectación ganglionar, la existencia de dos o más ganglios afectos es indicación de radioterapia adyuvante pero ya existen estudios en los que un único ganglio positivo con un tamaño tumoral T2 se podrían beneficiar de radioterapia adyuvante, mejorando tanto la supervivencia específica como el control locorregional (Tsai et al., 2021).

Se ha encontrado que una o más características patológicas adversas mayores: márgenes quirúrgicos positivos y extensión extracapsular tienen un impacto negativo en los resultados de supervivencia. Esto condujo a la indicación de radioterapia postoperatoria solo en presencia de al menos dos factores de riesgo menores y una combinación de radioterapia y quimioterapia postoperatoria en presencia de al menos un factor de riesgo mayor (Peters et al., 1993; Cooper et al., 2004)(Brown et al. , 2012).

Para el tratamiento del COCE. Para los pacientes que presentan al menos 3 factores de pronóstico menores y/o al menos uno de los principales factores de riesgo mayores (afectación extracapsular o márgenes afectos), mostraron un control locorregional a 5 años significativamente mejor: cirugía + QRT: 70,1 % frente a cirugía + RT: 48,7 %, cirugía : 46,0 %) y hubo una tendencia hacia una supervivencia libre de enfermedad mejorada (cirugía + QRT: 39,8 % frente a cirugía + RT: 24,8 %, cirugía: 29,7 %,) y una supervivencia específica mejorada (cirugía + QRT: 53,3 % frente a cirugía + RT: 31,3 %, cirugía: 44,2 %,) en comparación con RT posoperatoria o cirugía sola (Chen et al., 2016).

La radioterapia no está exenta de morbilidad tanto a corto como a largo plazo. En cuanto a la toxicidad aguda de la irradiación de cabeza y cuello incluye mucositis, dermatitis, disgeusia, disfagia y odinofagia, lo que puede producir una ingesta oral inadecuada y la consiguiente pérdida de peso, lo que a veces puede llevar a la interrupción e incluso a la suspensión prematura del tratamiento. La toxicidad tardía debilitante más común es la xerostomía causada por la hipofunción de las glándulas salivales que provoca sequedad persistente de la boca, malestar oral y dificultad para hablar y tragar. Otra de las complicaciones tardías es la aparición de caries,

desmineralización ósea, trismus, infecciones dentoalveolares y osteorradionecrosis (Gupta et al., 2018).

Es necesario implementar un plan de tratamiento dental/oral antes de la RT y debe incluir lo siguiente: eliminar las posibles fuentes de infección; si se realizan extracciones dentales, permitir el tiempo adecuado para la cicatrización antes de la RT; tratar la caries dental activa y la enfermedad periodontal; tratamiento de la candidiasis oral; y educar a los pacientes sobre estrategias preventivas

La radioterapia de haz externo ha sido la modalidad tradicional para el tratamiento adyuvante postoperatorio y las dosis de 66 a 70 Gy dan como resultado un buen control locorregional pero no está exenta de toxicidad. La radioterapia de intensidad modulada, IMRT, han revolucionado la práctica oncológica contemporánea con su potencial para adaptar de forma estricta la distribución de dosis deseada a los tejidos diana, lo que disminuye de forma considerable tanto la toxicidad aguda como tardía. Existe evidencia de un beneficio clínicamente significativo y sostenido que la IMRT en comparación con la radioterapia convencional reduce la morbilidad tardía de la radiación (xerostomía moderada a severa y fibrosis subcutánea) sin comprometer los resultados relacionados con la enfermedad a largo plazo. Un riesgo similar de recurrencias y una disminución aparente de las muertes no relacionadas con el cáncer proporciona argumentos convincentes adicionales para adoptar la IMRT como el estándar en el manejo radioterapéutico de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello ya que disminuye la toxicidad y mejora la calidad de vida ya que la dosis puede adaptarse con precisión a un volumen de tratamiento tridimensional complejo. (Gupta et al., 2020). Se ha demostrado que el uso de IMRT y la limitación de la dosis de RT a las glándulas salivales y la cavidad oral reducen la xerostomía y el daño a los dientes. La evaluación y el manejo dental/bucal pueden ayudar a disminuir la caries dental y los problemas asociados, como la infección dentoalveolar y la osteorradionecrosis (Mishra et al., 1996; Rodrigo Tapia et al., 2004).

2.3.3.1. BRAQUITERAPIA

La braquiterapia intersticial es una excelente opción para tumores pequeños. En tumores pequeños de lengua, T1-2, tumores < 3 cm, se puede utilizar braquiterapia intersticial (BT) postcirugía en aquellos tumores con elevado riesgo de recurrencia. Los factores a tener en cuenta en este tipo de tumores para el uso de braquiterapia son: la proximidad o afectación de bordes, la presencia de invasión linfovascular y o perineural (Studer et al., 2007).. La braquiterapia postoperatoria mejora el control local en este tipo de tumores (Takácsi-Nagy et al., 2022).

2.3.3.1. QUIMIOTERAPIA

El momento de la quimioterapia también puede variar. Puede administrarse como terapia de inducción, con la intención de reducir el tamaño de un tumor, antes de la cirugía o la radioterapia; al mismo tiempo que la radioterapia, como un radiosensibilizador para mejorar la eficacia de la radioterapia, o puede administrarse como adyuvante, después de la cirugía o la radioterapia (Parmar et al., 2021). Como radiosensibilizador, la quimioterapia inhibe la reparación del daño del ADN inducido por la radiación.

En cuanto a la quimioterapia de inducción hay una falta de pruebas sólidas que respalden el uso de quimioterapia de inducción antes del tratamiento locorregional definitivo, no existe beneficio en términos de supervivencia (Parmar et al., 2021).

El uso de quimioterapia adyuvante postcirugía sin radioterapia adyuvante no aporta ningún beneficio con respecto a la supervivencia específica en comparación con la observación; sin embargo, en comparación con la radioterapia sola, se ha demostrado que la quimiorradiación concurrente adyuvante mejora la supervivencia hasta en un 16% pero se asocia a una toxicidad adicional significativa (Jilani et al., 2012).

Los pacientes con extensión extracapsular ganglionar y márgenes de la resección histológicamente afectos se benefician del uso concurrente de radioterapia y quimioterapia postoperatoria, mejorando el control local y regional y la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes tratados con RT y cetuximab tuvieron una supervivencia específica a 5 años de 45,6% en comparación con los pacientes que recibieron radioterapia sola 36,4% (Pfister et al., 2020, Parmar et al., 2021) .

En pacientes con tumores irresecables, la terapia primaria definitiva con quimiorradiación concomitante se asocia con una mejora en la supervivencia, particularmente con el uso de regímenes de quimioterapia concomitantes basados en platino (Parmar et al., 2021).

La toxicidad general está relacionada con los agentes quimioterapéuticos, la dosis y duración de la terapia, pero también puede estar relacionada con factores que incluyen la edad, el peso corporal y el estado general de salud. La vigilancia estrecha de los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer de la cavidad oral detectará los efectos adversos en una etapa temprana y permitirá a los médicos modificar o interrumpir la quimioterapia para evitar y/o controlar la toxicidad grave.

En tumores localmente avanzados (III y IV), siempre que sea posible la cirugía seguida de quimiorradioterapia debe de ser la primera opción terapéutica. Se ha visto en distintos estudios que la supervivencia específica y un control locorregional son inferiores en pacientes que reciben quimiorradioterapia definitiva o radioterapia sola en comparación con los tratados quirúrgicamente. Estudios anteriores informaron un control locorregional a 5 años de 49 a 79 %, supervivencia libre de enfermedad de 22 a 76 % y supervivencia específica de 22 –63 % para pacientes sometidos a quimiorradioterapia definitiva en comparación con control locorregional 77–86 %, supervivencia libre de enfermedad 45–68 % y supervivencia específica de 45–54 % para pacientes sometidos a cirugía con quimiorradioterapia adyuvante (Kim & Li, 2019).

La presencia de afectación extracapsular ganglionar (ECS) se asocia con mayor recurrencia loco-regional 28,9%, frente al 19,2% en aquellos tumores donde ECS no está

presente. La ECS también se relaciona con el riesgo de metástasis, 24% frente al 8% en aquellos tumores donde ECS no está presente (Greenberg et al., 2003). Esto se correlaciona directamente con una supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica peores a los 5 años, comparando la presencia de metástasis ganglionar con ECS en relación con la metástasis ganglionar sin ECS: supervivencia libre de enfermedad, 48 % frente a 66 %, y supervivencia específica, 29 % v 51%, respectivamente (Greenberg et al., 2003).

3. JUSTIFICACIÓN

Los tumores suponen la segunda causa de muerte a nivel mundial solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En nuestro país se producen alrededor de unas 100.000 muerte al año por tumores malignos (Sung et al., 2021).

En la Región de Murcia se registraron 6.846 casos de cáncer en 2018 (excluyendo cáncer de piel no melanoma), 3.966 en hombres y 2.880 en mujeres. Se estima, que para el año 2022 el número total de casos incidentes en España será de 280.100, 160.066 en hombres y 120.035 en mujeres, si extrapolamos estos datos a la Región de Murcia, tendríamos una incidencia aproximada para 2022 de 5.250 casos de cáncer en hombres y de 3.773 en mujeres (Sánchez-Gil et al., 2022) .

En 2020 el cáncer constituyó la segunda causa de muerte en la Región de Murcia (24,9%) tras las enfermedades circulatorias (28,0%), considerando hombres y mujeres conjuntamente. Considerando ambos sexos por separado fue la primera causa de muerte en hombres (30,1%) y la segunda en mujeres (19.2%) (Sánchez-Gil et al., 2022).

El carcinoma oral de células escamosas es el cáncer más común en tumores de cabeza y cuello y representa el sexto cáncer más común a nivel mundial (Ko et al., 2022). El carcinoma escamoso de lengua es el segundo en frecuencia de los carcinomas escamosos de cavidad oral solo por detrás del carcinoma escamoso de labio. En la Región de Murcia, se estima una incidencia de carcinoma escamoso de lengua entorno a 3,1- 3,7 en hombres por cada 100.000 habitantes y entorno a 1,9-2 en mujeres por cada 100.000 habitantes (Sánchez-Gil et al., 2022).

En cuanto a la supervivencia específica del carcinoma escamoso de lengua, existen en la bibliografía datos dispares que van desde una supervivencia específica a 5 años de un 50 % a un 70% (Zanoni et al., 2019a).

Hemos querido realizar un estudio descriptivo, analítico y de supervivencia del carcinoma escamoso de lengua libre con el fin de identificar los diferentes factores que influyen en la supervivencia específica y en la supervivencia libre de enfermedad; analizar los resultados obtenidos por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia en los últimos 20 años y compararlos con lo publicado en la literatura.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar e identificar los diferentes factores que influyen tanto en la supervivencia específica como en la supervivencia libre de enfermedad del carcinoma escamoso de lengua libre.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Conocer y actualizar los datos epidemiológicos y demográficos del carcinoma escamoso de lengua libre en la en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

2.- Conocer la supervivencia específica a 1, 3 y 5 años del carcinoma escamoso de lengua libre.

3.- Conocer la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del carcinoma escamoso de lengua libre.

4.- Analizar como influyen las siguientes variables en la supervivencia específica: edad, tabaco, alcohol, estado de los márgenes, afectación ganglionar, estadio tumoral, afectación extracapsular, vaciamiento cervical, recidiva tumoral, invasión perineural e invasión linfovascular.

5.- Analizar como influyen las siguientes variables en la supervivencia libre de enfermedad: edad, invasión perineural e invasión linfovascular, estado de los bordes, vaciamiento cervical, índice neutrófilo linfocito.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de lengua libre desde el año 2000 al año 2020.

5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Se estudian todos los pacientes diagnosticados por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial (COMF) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HUVA) de carcinoma escamoso de lengua libre. Todos los pacientes seleccionados fueron tratados basándose en la guía Americana para el tratamiento de carcinoma escamoso de cavidad oral (*Anexo 1*), consistió fundamentalmente en resección quirúrgica con margen de seguridad seguido de disección electiva o terapéutica del cuello, niveles I-II-III. En cuanto al tratamiento adyuvante que se llevó a cabo fue el siguiente: aquellos pacientes con al menos dos factores de riesgo: tamaño tumoral T4 patológico, afectación al menos dos ganglios linfáticos, márgenes próximos o DOI>10mm recibieron radioterapia adyuvante. Aquellos pacientes con extensión extracapsular y o afectación de bordes recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de lengua móvil en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, tratados mediante cirugía entre los años 2000 a 2020.

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con antecedentes de cáncer en cualquier otra localización y pacientes con tumores irresecables

5.5. RECOGIDA DE DATOS

La obtención de los datos de cada uno de los pacientes se obtuvo mediante el análisis retrospectivo de las historias clínicas de forma consecutiva. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante una biopsia. La estadificación del tumor se llevó a cabo mediante el informe anatomopatológico de la biopsia y el TAC preoperatorio que se había realizado a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de lengua libre. Todos los pacientes pasaron una consulta preoperatoria, de dicha consulta se obtuvo la información referente a los antecedentes médico quirúrgicos y analíticas preoperatorias (hemograma, bioquímica y coagulación) de cada uno de los pacientes. Todos los pacientes fueron informados del tipo de cirugía que iban a ser sometidos, como requisito imprescindible para la cirugía todos firmaron un consentimiento informado de oncología de cabeza y cuello. Una vez intervenidos todos los pacientes fueron presentados en el Comité Multidisciplinario de Tumores de Cabeza y Cuello de HCUVA donde se decidió la actitud a seguir en cada uno de ellos en función del informe de anatomía patológica definitivo. La información referente a la defunción se obtuvo a través de los informes presentes en su historia clínica o mediante la información recogida en la base de datos Ágora.

5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Para poder acceder a las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se llevó a cabo una solicitud de autorización al Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, previo envío del proyecto de investigación. Dicho comité autorizo la consulta. Código 2021-11-4-HCUVA (*Anexo 3*)

5.7. VARIABLES

Las variables recogidas en cada uno de los pacientes fueron las siguientes: *fecha de nacimiento*; *sexo*: hombre o mujer; *hábito tabáquico*; definiéndolo si el paciente ha fumado o fuma en la actualidad o no ha fumado nunca; *hábito enólico*; si el paciente bebe alcohol de forma habitual o no lo hace nunca; *fecha del diagnóstico*, fecha de del informe de anatomía patología donde se confirma el diagnóstico de carcinoma escamoso; *tamaño tumoral*, milímetros medidos tras la resección tumoral en la pieza quirúrgica y que viene recogida en el informe de anatomía patológica; en cuanto al *tamaño y la afectación ganglionar* se ha clasificado según la NCCN guidelines versión 2.2023 (Haddad et al., 2023) (*Anexo 2*), atendiendo al informe anatomopatológico de la pieza de resección; *vaciamiento cervical*, según el protocolo quirúrgico si se realizo resección ganglionar cervical, electiva o terapéutica; diferenciación celular e invasión local, se obtuvo la información del informe de anatomía patológica del tumor una vez resecado.

Según la NCCN la estadificación de los CECO es la siguiente. Según el tamaño, afectación ganglionar y existencia de metástasis se deduce la clasificación TNM y a partir de ésta el estadio tumoral.

Atendiendo al tamaño del tumor primario se clasifica de la siguiente forma:

Tx: No se puede evaluar el tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor menor o igual a 2cm con una profundidad de invasión menor o igual de 5mm.

T2: Tumor menor o igual a 2cm con una profundidad de invasión mayor de 5mm o tumor mayor de 2cm pero menor o igual a 4cm y una profundidad de invasión menor o igual a 10mm.

T3. Tumor mayor de 2cm pero menor o igual a 4cm con una profundidad de invasión mayor a 10mm, o tumor mayor de 4cm pero con una profundidad de invasión menor o igual de 10mm.

T4. Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada

T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor mayor de 4 cm, con una profundidad de invasión mayor de 10 mm o el tumor invade estructuras adyacentes únicamente (p. ej., a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o afecta el seno maxilar o la piel de la cara)

T4b. Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoides, la base del cráneo y/o envuelve la arteria carótida interna.

Atendiendo a la afectación ganglionar del tumor primario se clasifica en:

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en sólo un ganglio linfático ipsilateral, menor o igual a 3 cm en su dimensión mayor sin extensión extracapsular

N2:

N2a: Metástasis en un solo ganglio ipsilateral de 3 cm o menos en su mayor dimensión y con extensión extracapsular o un solo ganglio homolateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su mayor dimensión y sin extensión extracapsular.

N2b: Metástasis en múltiples ganglios homolaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y sin extensión extracapsular.

N2c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) bilateral(es) o contralateral(es), ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión, y sin extensión extracapsular.

N3

N3a: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y sin extensión extracapsular

N3b: Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y con extensión extracapsular o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales cualquiera con extensión extracapsular; o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y con extensión extracapsular.

Según la existencia de metástasis a distancia se clasifica en:

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

En función de la clasificación TNM el estadio tumoral será el siguiente:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento postcirugía, se recogió si el paciente precisó tratamiento adyuvante; *recidiva loco-regional*, si durante el seguimiento del paciente surgió una recaída tumoral; *fecha de última revisión*, última vez que el paciente acudió a la consulta de cirugía maxilofacial; *estado última revisión*, se clasificó al paciente atendiendo a la enfermedad. Todas estas variables se definieron como variables dependientes. Como variables independientes fueron: la *supervivencia específica* y la *supervivencia libre de enfermedad*.

De forma esquemática, los ítems recogidos fueron los siguientes:

Edad: Fecha de nacimiento
Sexo: Masculino
Femenino
Hábito tabáquico:
Si fuma o ha fumado
No ha fumado nunca
Habito enólico:
No bebe de forma habitual
Bebe de forma habitual
Fecha diagnóstica de la enfermedad
<i>Número y porcentaje de linfocitos antes de la cirugía</i>
<i>Número y porcentaje de neutrófilos antes de la cirugía</i>
<i>Índice neutrófilo linfocito</i>
<i>Tamaño tumoral:</i>
T1: tumor \leq 2cm
T2: tumor $>$ 2cm y \leq 4cm
T3: tumor $>$ 4cm
<i>Tamaño en milímetros de la tumoración:</i>
<i>Espesor en milímetros de la tumoración</i>
<i>Bordes afectos</i>

<i>Bordes libres: a más de 5mm</i>
<i>Bordes próximos: menos de 5mm</i>
<i>Bordes afectados</i>
<i>Invasión:</i>
<i>No invasión</i>
<i>Invasión perineural</i>
<i>Invasión linfovascular</i>
<i>Invasión perineural y linfovascular</i>
<i>Afectación ganglionar:</i>
N0: no afectación ganglionar
N1: metástasis en un único ganglio cervical ipsilateral de 3cm o menor sin extensión extracapsular
N2a: metástasis en un único ganglio cervical ipsilateral ≤3cm, pero con extensión extracapsular, o un único ganglio ipsilateral >3cm, pero <6cm sin afectación extracapsular
N2b: metástasis ganglionar múltiples ipsilateral menores de 6cm sin extensión extracapsular
N2c: Metástasis bilaterales o contralaterales <6cm sin extensión extracapsular.
N3a: metástasis en un único ganglio cervical >6cm, pero sin invasión extracapsular
N3b; metástasis ganglionar única mayor de 3cm con afectación extracapsular o múltiples ipsilateral, contralaterales o bilaterales con extensión extracapsular o única contralateral de cualquier tamaño, pero con extensión extracapsular
<i>Afectación extracapsular</i>
<i>No afectación extracapsular</i>
<i>Afectación extracapsular</i>
<i>Vaciamiento cervical ipsilateral:</i>
Se realiza vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral
No se realiza vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral
<i>Vaciamiento cervical contralateral</i>
Se realiza vaciamiento ganglionar cervical contralateral
No se realiza vaciamiento ganglionar cervical contralateral

<i>Diferenciación celular:</i>
Carcinoma escamoso diferenciado
Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado
Carcinoma escamoso indiferenciado
<i>Budding Tumoral:</i>
Existen más de 5 nidos celulares
Menos de 5 nidos celulares
<i>Tratamiento postcirugía</i>
Solo revisiones
Radioterapia externa
Radioterapia externa y quimioterapia concomitante
<i>Recidiva loco-regional</i>
Si
No
<i>Fecha de la recidiva</i>
<i>Exitus:</i>
Si
No
<i>Fecha de exitus</i>
<i>Fecha de la última revisión</i>
<i>Estado última revisión</i>
Vivo sin enfermedad
Vivo con enfermedad
<i>Estadio Tumoral: I, II, III, IVa, IVb y IVC.</i>
<i>Estadios:</i>
<i>Estadios Iniciales: estadios I y II</i>
<i>Estadios avanzados: III y IV</i>

5.8. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

El análisis de supervivencia mediante las pruebas de Kaplan-Meier se realizó para determinar si existen diferencias en la supervivencia específica y libre de enfermedad entre los grupos de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas.

La regresión de Cox se empleó para determinar el posible efecto de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas en las supervivencias específica y libre de enfermedad, introduciendo en los modelos las variables que resultaron significativas en el Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 27.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

6. RESULTADOS

La población estudiada fue de 205 pacientes, 62,4% fueron hombres (n=128) y 37,6% (n=77) fueron mujeres. Al diagnóstico de la enfermedad la edad media fue de $61,5 \pm 14$ años, con una edad mínima de 25 años y una edad máxima de 91 años. La edad media para hombres fue de 58 ± 13 años y para mujeres de 66 ± 13 años. Al analizar la distribución por sexo y edad, observamos que la mayoría de los diagnósticos entre los varones se producen antes de los 65 años, mientras que entre las mujeres la mayoría se produce a partir de esa edad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El 86,8% de los pacientes tenían más de 45 años (*Gráfico 6.1*). El 8% tenía menos de 40 años.

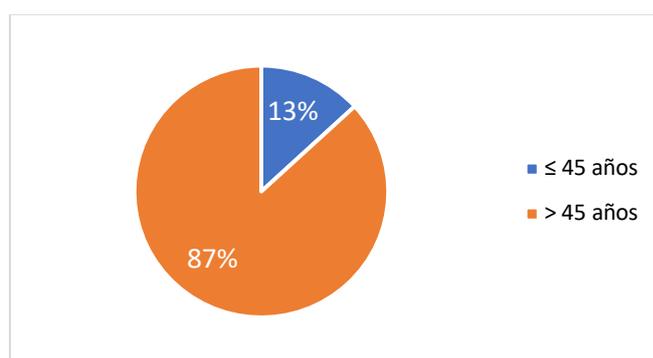


Gráfico 6.1. Distribución de edad

De los 205 pacientes, el 39% no ha fumado nunca y el 57% se consideraron que no bebían alcohol de forma habitual.

En cuanto al tamaño tumoral al diagnóstico se distribuyó de la siguiente forma: 112 individuos presentaban al diagnóstico un tamaño tumoral ≤ 2 cm, 78 pacientes presentaban un tamaño tumoral > 2 cm o ≤ 4 cm, 15 pacientes presentaban un tamaño tumoral > 4 cm. El tamaño máximo registrado fue de 6 cm, el tamaño mínimo registrado fue de 2 mm, la media del tamaño fue de 2 ± 1 cm (*Gráfico 6.2*).

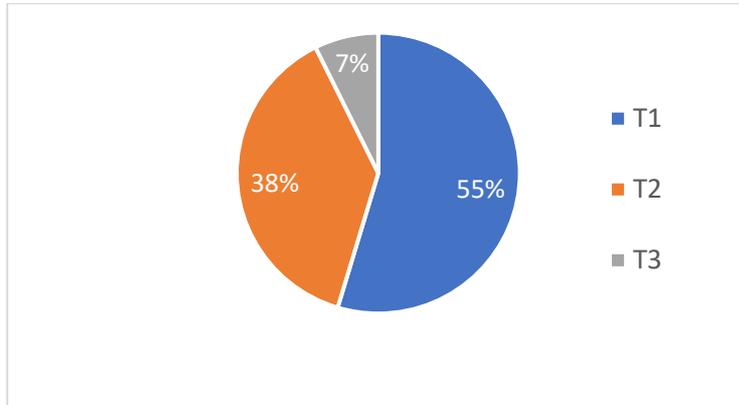


Gráfico 6.2.- Distribución del tamaño tumoral

En cuanto a la afectación ganglionar patológica (pN), la mayor parte de los pacientes no presentaban afectación ganglionar, 138 pacientes; 67 pacientes si presentaron afectación ganglionar (67% N0, 33% N+), que se distribuían de la siguiente forma: 30 pacientes estadio N1, 6 estadio N2a, 23 pacientes estadio N2b, 1 paciente estadio N2c y 7 pacientes presentaban estadio N3b (Gráfico 6.3).

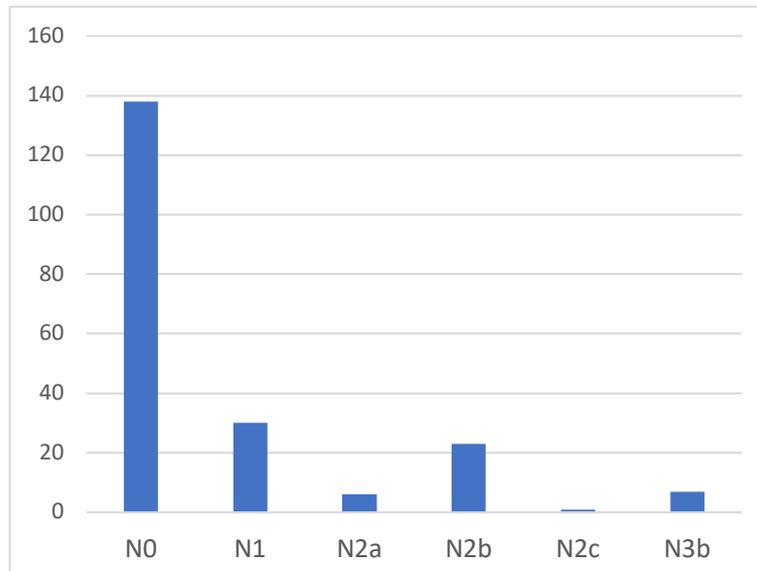


Gráfico 6.3.- Distribución de la afectación ganglionar patológica

El vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral se realizó en el 92% de los pacientes, 147 pacientes recibieron un vaciamiento supraomohioideo, 35 pacientes vaciamiento cervical funcional, 7 pacientes vaciamiento cervical radical, no se llevó a cabo vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral en 16 pacientes (*Gráfico 6.4*). De los pacientes a los que no se realizó un vaciamiento ganglionar cervical, el 70% eran tumores menores o iguales a 2 cm, con una media de $12,42 \pm 3,39$ mm, con un DOI de $5 \pm 2,38$ mm.

Vaciamiento ganglionar cervical contralateral se realizó en un 7% de los pacientes. En cuanto a la infiltración de la capsula ganglionar por celular tumorales, el 7% de los pacientes presentaban extensión extracapsular (ENE+).

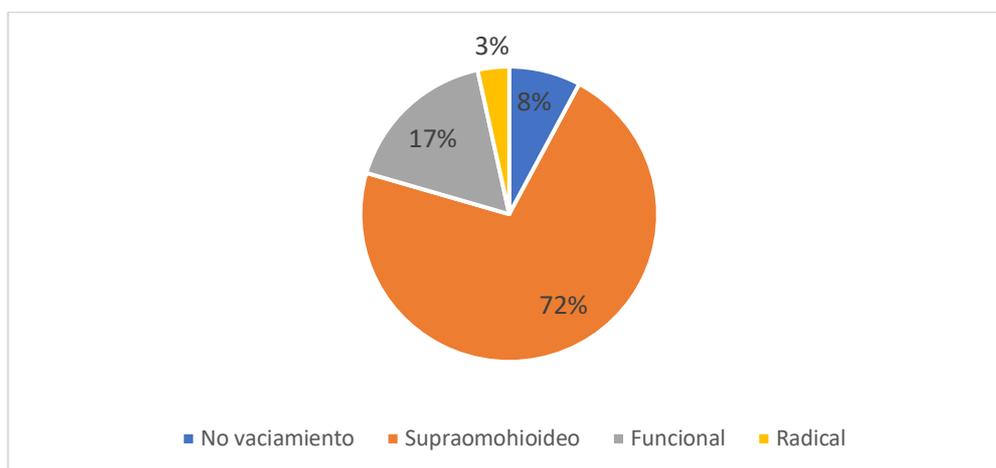


Gráfico 6.4. Tipos de vaciamiento ganglionar cervical ipsilateral.

Las características histológicas de los tumores de lengua fueron las siguientes: 42% carcinomas escamosos bien diferenciados, 55% carcinomas escamosos moderadamente diferenciados, 3% carcinomas indiferenciados (*Gráfico 6.5*). El 78% de los pacientes no presentaba invasión perineural o linfovascular y el 22% presentaba invasión perineural y o linfovascular. El budding tumoral se documentó en 139 pacientes, el 30% presentaba budding positivo. En cuanto al DOI o profundidad de invasión se documentó en 150 pacientes, con un mínimo de 1mm un máximo de 45mm y una media de $8,5 \pm 6$ mm.

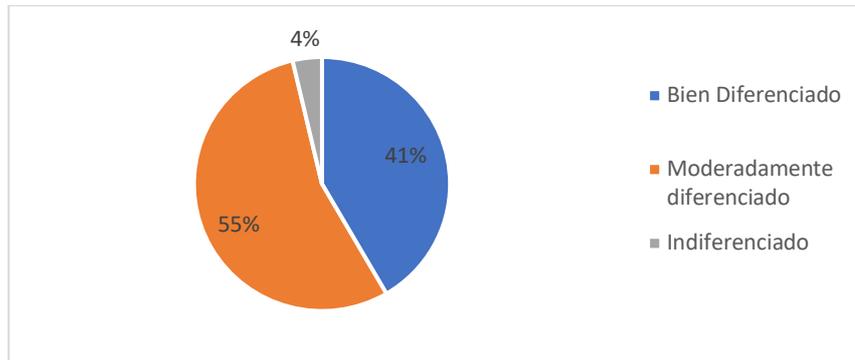


Gráfico 6.5. Diferenciación tumoral

Respecto al estadio tumoral en el momento del diagnóstico el 63% de los pacientes se encontraban en estadios iniciales, estadio I y estadio II, y el 37% de los pacientes se encontraban en estadios avanzados (Gráfico 6.6).

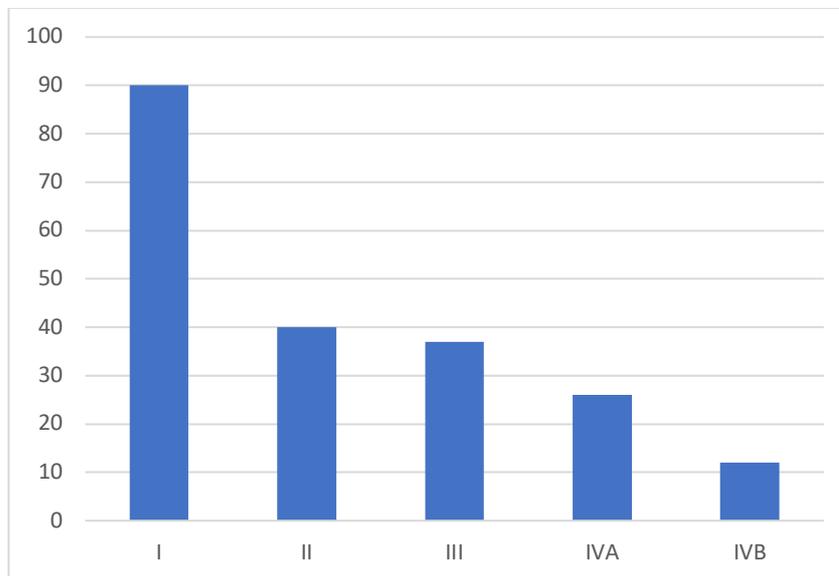


Gráfico 6.6. Distribución estadio tumoral

En referencia a la distancia a los bordes tras la resección quirúrgica encontramos que en el 61% de los pacientes esta distancia era $\geq 5\text{mm}$, en el 31% de los pacientes esta

distancia era $< 5\text{mm}$, es decir los bordes estaban próximos, y en 8% los bordes se encontraban afectados (Gráfico 6.7).

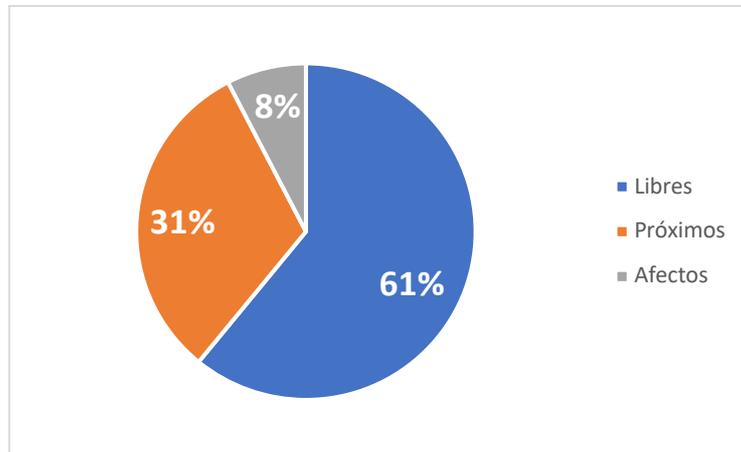


Gráfico 6.7. Estado de los bordes tras resección quirúrgica

En cuanto al índice de neutrófilos y linfocitos, obtenido mediante la división del valor absoluto de neutrófilos ente linfocitos, obtuvimos una media de $2,13 \pm 1,3$, un máximo de 9,45 y un mínimo de 0,52.

El tratamiento postquirúrgico de los pacientes estudiados fue, un 27% recibieron radioterapia postoperatoria, un 10% recibió radioterapia y quimioterapia y en 63% se decidió únicamente revisiones por tratarse de tumores en estadios iniciales (Gráfico 6.8).

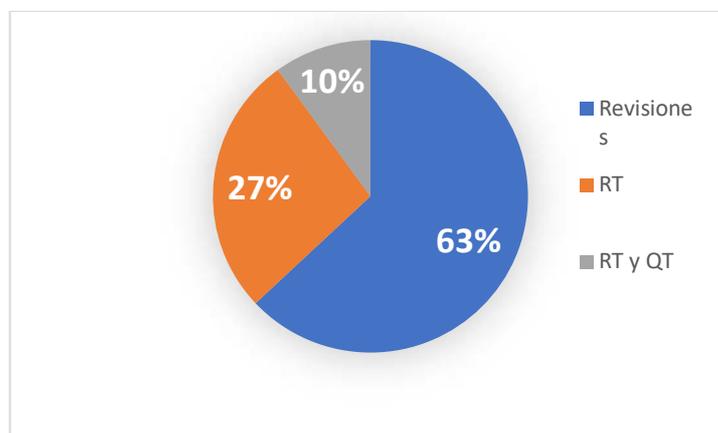


Gráfico 6.8. Distribución tratamiento postquirúrgico.

El tiempo medio de seguimiento fue de $5 \pm 0,3$ años, con un mínimo de 2 días por fallecimiento y un máximo de 21 años.

El estudio puso de manifiesto que el 27,4% fallecieron a causa del tumor mientras el 72,6% sobrevivió. Con respecto a la supervivencia específica el tiempo medio fue de 14,43 años (ET = 0,74; IC95%: 12,98 – 15,87) (Gráfico 6.9).

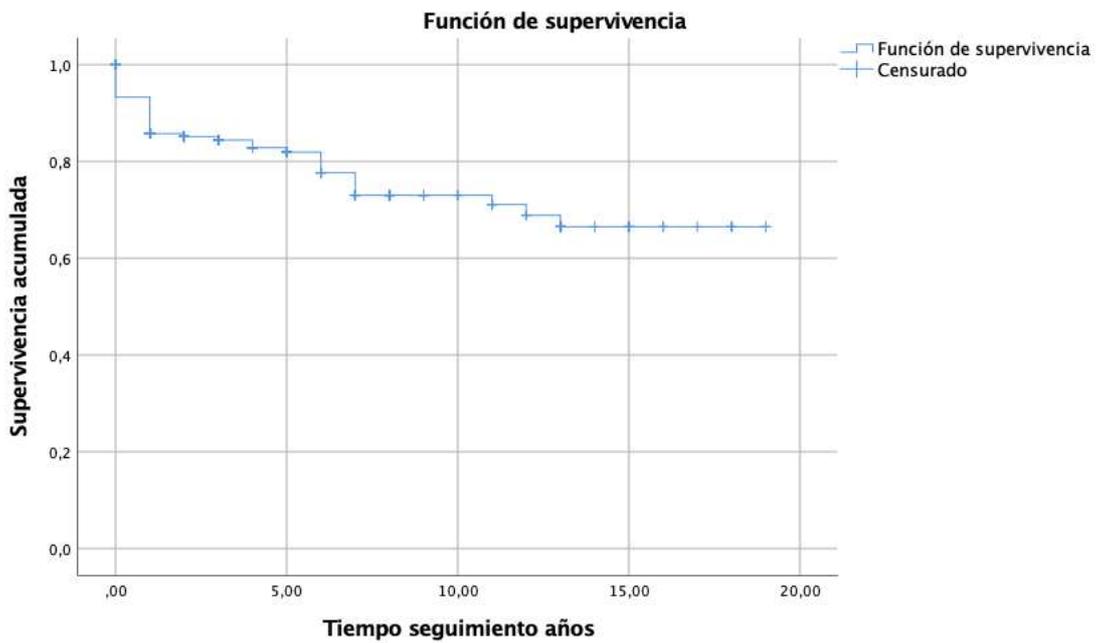


Gráfico 6.9. Supervivencia específica del carcinoma escamoso de lengua

Aquellos pacientes con edades superiores a 45 años tienen una supervivencia específica inferior que aquellos con edades inferiores o iguales a 45 años, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,005$) (Gráfico 6.10, Tabla 6.1).

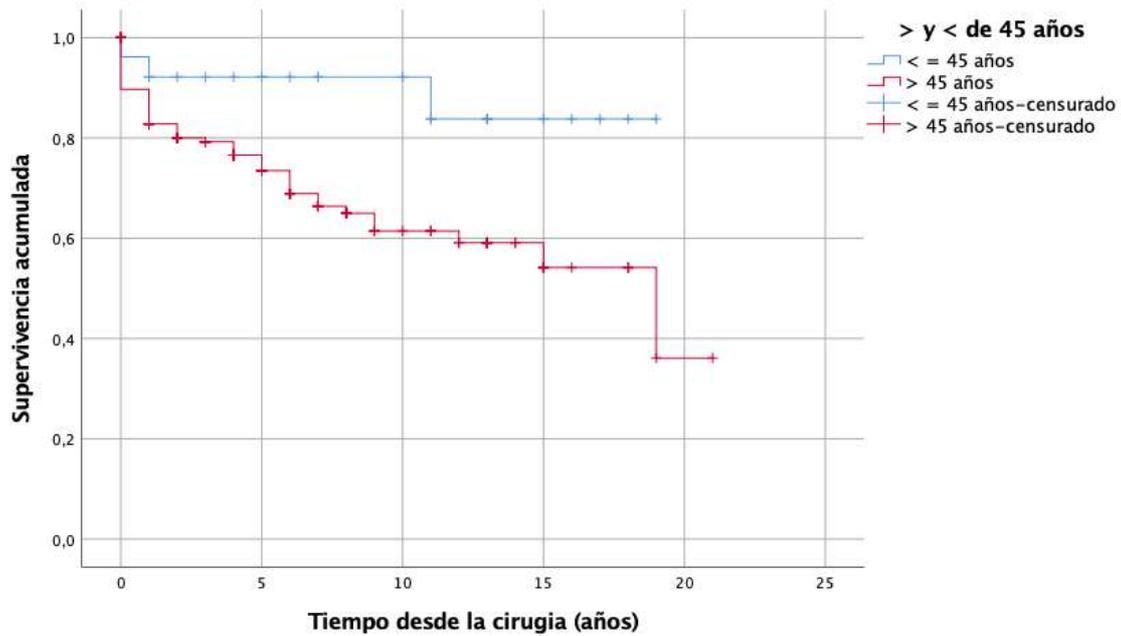


Gráfico 6.10.- Supervivencia específica en función a la edad

Los pacientes que fuman o han fumado tienen una supervivencia específica inferior a aquellos que no han fumado nunca, esta relación es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 6.11, Tabla 6.1).

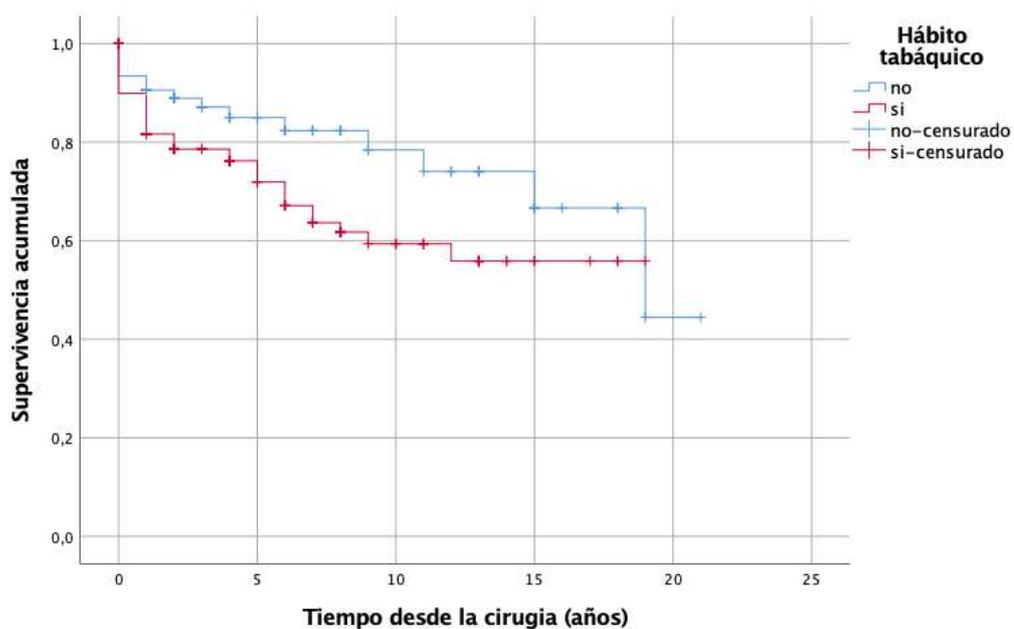


Gráfico 6.11.- Supervivencia específica en función al tabaco.

Los pacientes que beben de forma habitual tienen una supervivencia específica inferior a aquellos que no beben alcohol de forma habitual, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 6.12, Tabla 6.1).

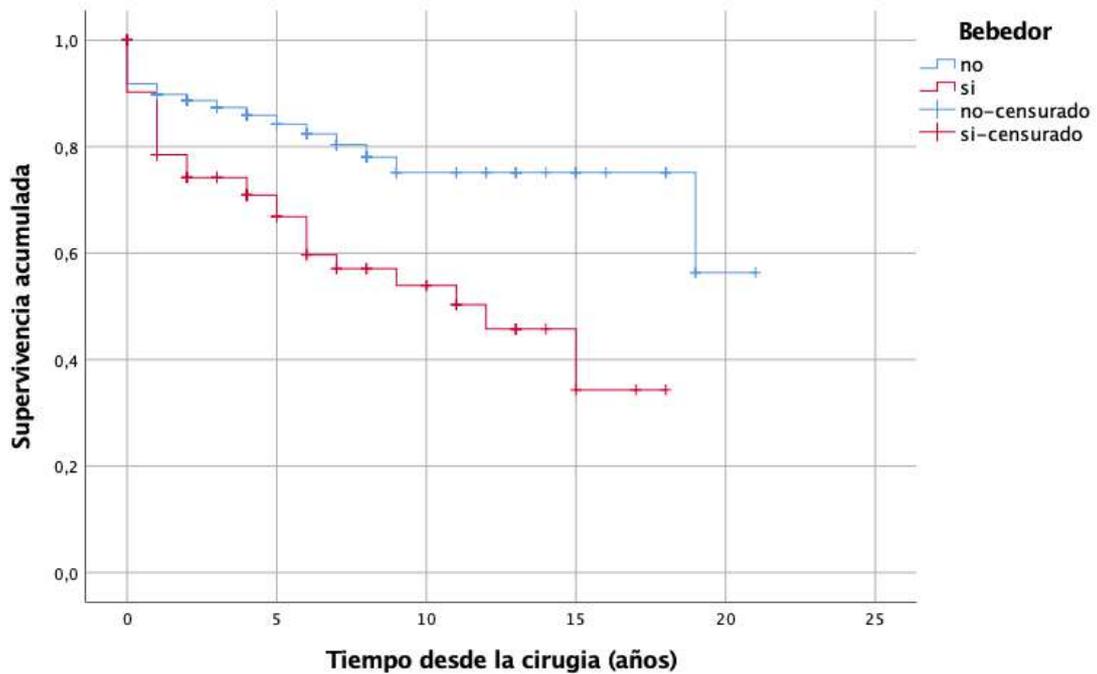


Gráfico 6.12.- Supervivencia específica en función al alcohol

Los pacientes en los que no aparece una recidiva locorregional tienen una supervivencia específica mayor que aquellos en los que aparece, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 6.13, Tabla 6.2).

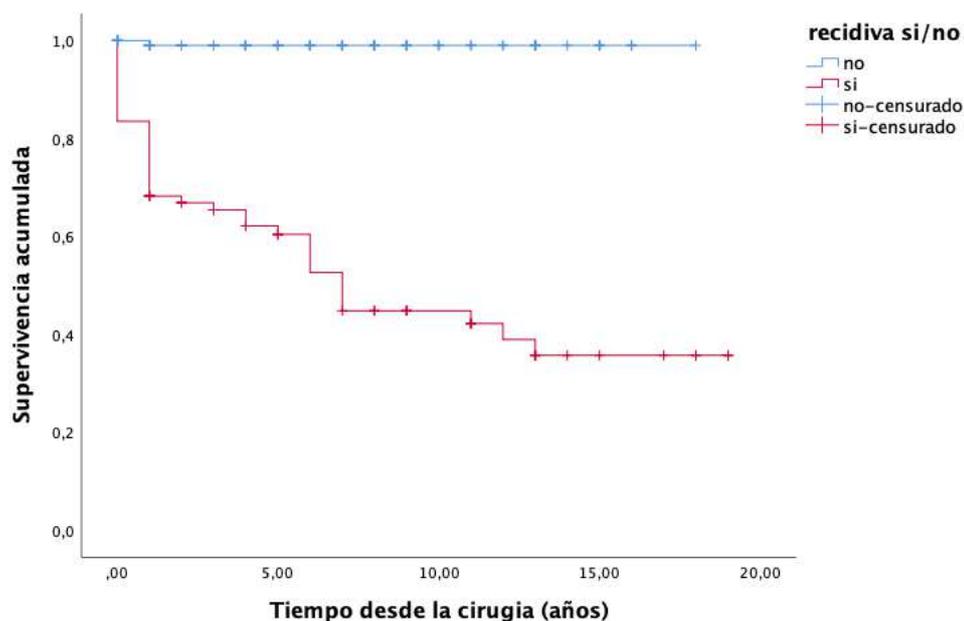


Gráfico 6.13.- Supervivencia específica en función de la recidiva

	Exitus, n (%)		Supervivencia \pm ET	Log Rank	
	No	Sí		$\chi^2(1)$	p-valor
Edad				5,045	0,025
\leq 45 años	23 (88,5)	3 (11,5)	80,4 \pm 9,6		
$>$ 45 años	123 (70,3)	52 (29,7)	44,2 \pm 13,3		
Hábito tabáquico				3,65	0,056
No	61 (80,3)	15 (19,7)	15,85 \pm 1,11		
Sí	82 (68,9)	37 (31,1)	12,38 \pm 0,87		
Bebedor				7,29	0,007
No	90 (80,4)	22 (19,6)	55,0 \pm 16,5		
Sí	50 (62,5)	30 (37,5)	47,6 \pm 7,7		

Tabla 6.1.- Factores que influyen en la supervivencia específica

Los resultados evidenciaron que la supervivencia específica en los pacientes con bordes afectos fue significativamente inferior a la bordes libres y próximos, respectivamente ($p = 0,003$ y $p < 0,001$) (Gráfico 6.13). Aquellos pacientes con afectación

ganglionar al diagnóstico, N+, tienen una supervivencia específica significativamente inferior a los pacientes sin afectación ganglionar, N0, (Gráfico 6.14) así como los pacientes en estadio avanzado respecto a los de estadios iniciales (Gráfico 6.15) (Tabla 6.2).

	Exitus		Supervivencia media ± ET	Log Rank	
	No	Sí		$\chi^2(1)$	p-valor
Bodes afectos, n (%)				17,673	< 0,001
Libres >5mm	97 (81,5)	22 (17,5)	15,74 ± 0,96		
Próximos <5mm	39 (66,1)	20 (33,9)	11,84 ± 1,26		
Afectos	6 (40)	9 (60)	5,5 ± 1,5		
N0/N+, n (%)				10,44	0,001
N0	106 (78,5)	29 (21,5)	15,45 ± 0,88		
N+	40 (60,6)	25 (39,4)	10,13 ± 1,13		
Recidiva				63,07	0,001
No		123 (99,2)	1 (0,8)		
Si		42 (49,4)	43 (50,6)		
			17,83 ± 0,16		
			9,33 ± 0,97		
Estadio, n (%)				11,105	0,001
Inicial	101 (79,5)	26 (20,5)	15,72 ± 0,89		
Avanzado	45 (60,8)	29 (39,2)	10,16 ± 1,06		

Tabla 6.2.- Factores que influyen en la supervivencia específica

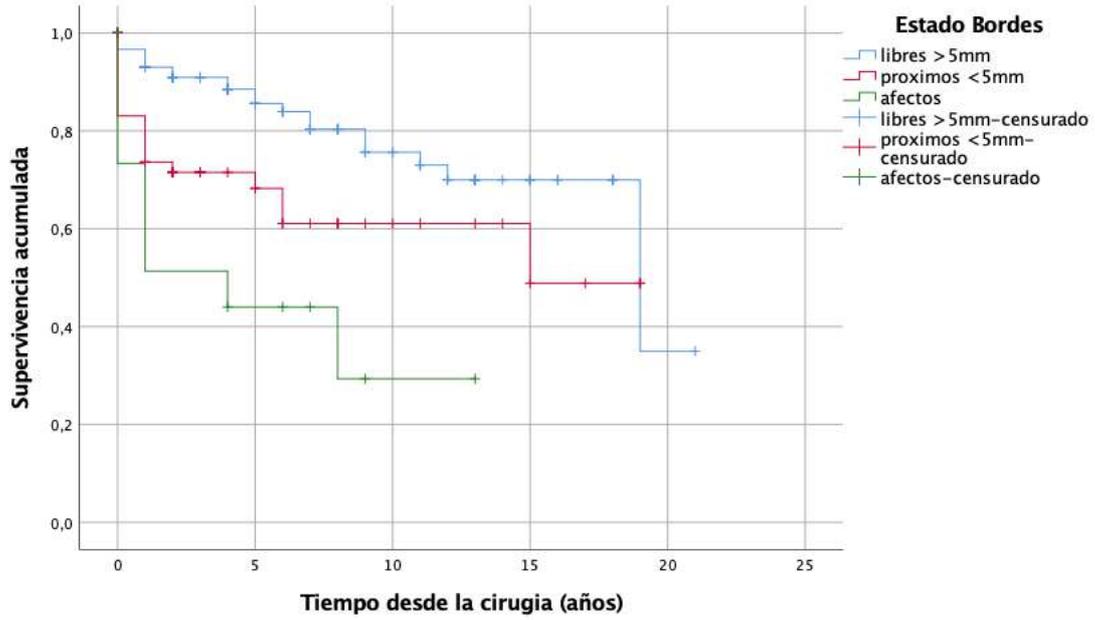


Gráfico 6.13.- Supervivencia específica en función de los bordes

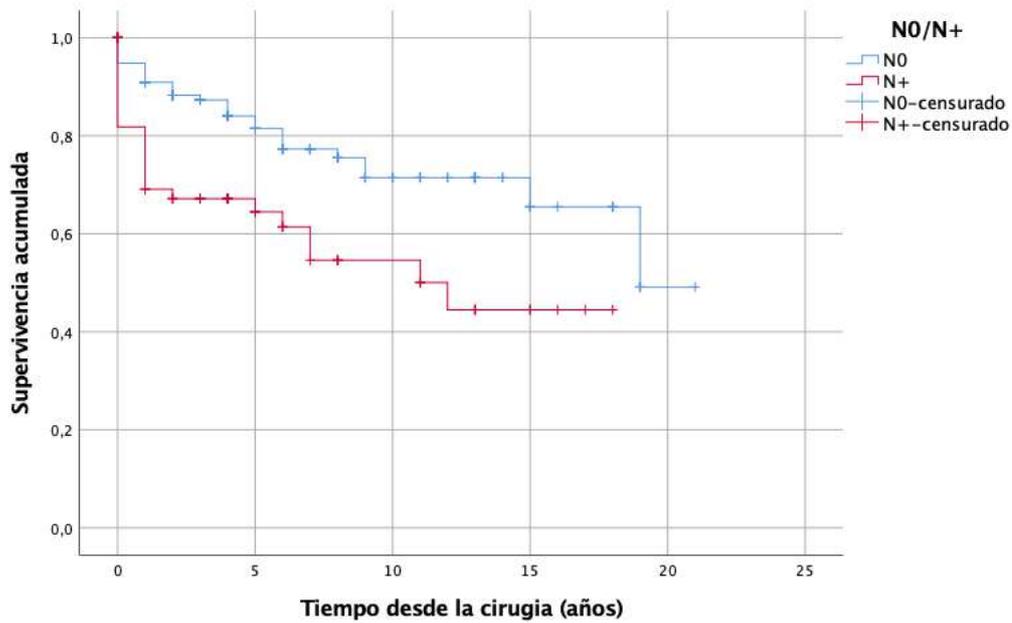


Gráfico 6.14.- Supervivencia específica en función de la afectación ganglionar

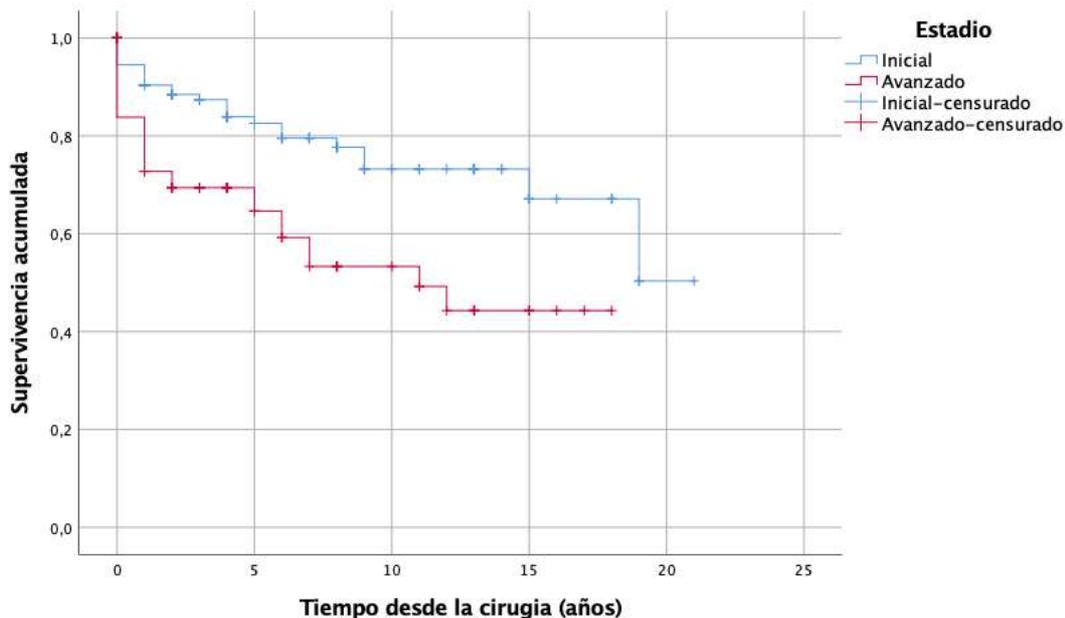


Gráfico 6.15.- Supervivencia específica en función del estadio

La presencia de invasión extracapsular, el no realizar vaciamiento ganglionar cervical como parte del tratamiento y la presencia de invasión perineural y o perilinfática tienen una supervivencia significativamente inferior a los pacientes sin estas características (Tabla 6.3).

	Exitus, n (%)		Log Rank	
	No	Sí	χ^2	p-valor
Invasión extracapsular			3,873	0,047
No	132 (74,6)	45 (25,4)		
Sí	8 (61,5)	5 (38,5)		
Vaciamiento			6,452	0,011
No	7 (43,8)	9 (56,2)		
Sí	39 (75,1)	46 (24,9)		
Invasión			4,77	0,029
No	112 (76,7)	34 (23,3)		
Sí	26 (63,4)	15 (36,6)		

Tabla 6.3. Factores que influyen en la supervivencia específica

En cuanto al análisis multivariante se utilizó la regresión de Cox para determinar el posible efecto de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas en la supervivencia específica. Se introducen en el modelo las variables que han salido significativas en el Kaplan-Meier (*Tabla 6.4*).

	HR (IC 95%)	p-valor
Edad (≥ 45 vs. <45)	1,88 (0,63 - 5,57)	0,256
Hábito tabáquico (Sí vs. No)	1,36 (0,54 - 3,39)	0,512
Bebedor (Sí vs. No)	1,07 (0,46 - 2,49)	0,874
Bodes afectos		
Libres >5mm		
Próximos <5mm	2,20 (1,09 - 4,43)	0,028
Afectos	3,86 (1,56 - 9,57)	0,004
Tamaño (T3T4 vs. T1T2)	1,31 (0,29 - 6,03)	0,729
N0/N+ (N+ vs. N0)	2,07 (0,40 - 10,73)	0,388
Estadio (Avanzado vs. Inicial)	1,37 (0,25 - 7,44)	0,715
Invasión extracapsular (Sí vs. No)	0,80 (0,26 - 2,45)	0,691
Vaciamiento (Sí vs. No)	0,15 (0,06 - 0,42)	< 0,001
Invasión (Sí vs. No)	1,74 (0,80 - 3,78)	0,163
Recidiva (Si vs No)	16,81 (5,1 - 55,02)	< 0,001

Tabla 6.4. Regresión de Cox. Efecto de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas en la supervivencia específica.

La supervivencia específica (SE) del carcinoma escamoso de lengua libre fue de un $91,1 \pm 2\%$ a 1 año, $82,2 \pm 2,7\%$ a 3 años y un $80,2 \pm 2,8\%$ a 5 años (*Tabla 6.5*).

	Exitus, <i>n</i> (%)		Supervivencia, % ± ET
	No	Sí	
SE 1 año	184 (91,1)	18 (8,9)	91,1 ± 2
SE 3 años	166 (82,2)	36 (17,8)	82,2 ± 2,7
SE 5 años	162 (80,2)	40 (19,8)	80,2 ± 2,8

Tabla 6.5. Supervivencia específica a 1, 3 y 5 años

La presencia de bordes afectos ($p < 0,05$), la existencia de afectación ganglionar cervical ($p < 0,05$), la existencia de invasión perineural y o linfovascular ($p < 0,05$) y estadios ganglionares avanzados ($p < 0,05$) influyen de forma estadísticamente significativa en la supervivencia específica a 1 año (*Tabla 6.6*).

	Exitus		Log Rank	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	<i>p</i> -valor
Hábito tabáquico, <i>n</i> (%)			0,125	0,724
No	71 (92,2)	6 (7,8)		
Sí	108 (90,8)	11 (9,2)		
Bebedor, <i>n</i> (%)			0,004	0,952
No	103 (91,2)	10 (8,8)		
Sí	73 (91,3)	7 (8,7)		
Bordes afectos, <i>n</i> (%)			8,027	0,018
Libres >5mm	113 (95,8)	5 (4,2)		
Próximos <5mm	51 (83,6)	10 (16,4)		
Afectos	13 (86,7)	2 (13,3)		
Invasión extracapsular, <i>n</i> (%)			0,936	0,333
No	163 (91,6)	15 (8,4)		
Sí	11 (84,6)	2 (15,4)		
Vaciamiento, <i>n</i> (%)			0,167	0,683
No	15 (93,8)	1 (6,2)		
Sí	169 (90,9)	17 (9,1)		
Tamaño, <i>n</i> (%)			0,436	0,509
T1/T2	171 (91,4)	16 (8,6)		

T3/T4	13 (86,7)	2 (13,3)		
N0/N+, n (%)			11,118	0,001
N0	131 (95,6)	6 (4,4)		
N+	53 (81,5)	12 (18,5)		
Edad (años) , n (%)			0,076	0,783
≤ 45	25 (92,6)	2 (7,4)		
> 45	159 (90,9)	16 (9,1)		
Estadio, n (%)			8,17	0,004
Inicial	123 (95,3)	6 (4,7)		
Avanzado	61 (83,6)	12 (16,4)		
Invasión, n (%)			4,381	0,036
No	137 (93,2)	10 (6,8)		
Sí	34 (82,9)	7 (17,1)		
Indica NLR (%), media (DT)	2,11 (1,30)	2,00 (0,85)		0,796

Tabla 6.6. Supervivencia específica a 1 año

En cuanto a la supervivencia específica a 3 años, las siguientes variables influyen de forma estadísticamente significativa: bordes afectados ($p < 0,05$), afectación ganglionar ($p < 0,05$), la existencia de invasión perineural y o linfática ($p < 0,05$) y estadios ganglionares avanzados ($p < 0,05$) (Tabla 6.7).

	Exitus		Log Rank	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Hábito tabáquico, n (%)			0,125	0,724
No	71 (92,2)	6 (7,8)		
Sí	108 (90,8)	11 (9,2)		
Bebedor, n (%)			0,004	0,952
No	103 (91,2)	10 (8,8)		
Sí	73 (91,3)	7 (8,7)		
Bordes afectados, n (%)			8,027	0,018
Libres >5mm	113 (95,8)	5 (4,2)		

Próximos <5mm	51 (83,6)	10 (16,4)		
Afectos	13 (86,7)	2 (13,3)		
Invasión extracapsular, n (%)			0,936	0,333
No	163 (91,6)	15 (8,4)		
Sí	11 (84,6)	2 (15,4)		
Vaciamiento, n (%)			0,167	0,683
No	15 (93,8)	1 (6,2)		
Sí	169 (90,9)	17 (9,1)		
Tamaño, n (%)			0,436	0,509
T1/T2	171 (91,4)	16 (8,6)		
T3/T4	13 (86,7)	2 (13,3)		
N0/N+, n (%)			11,118	0,001
N0	131 (95,6)	6 (4,4)		
N+	53 (81,5)	12 (18,5)		
Edad (años) , n (%)			0,076	0,783
≤ 45	25 (92,6)	2 (7,4)		
> 45	159 (90,9)	16 (9,1)		
Estadio, n (%)			8,17	0,004
Inicial	123 (95,3)	6 (4,7)		
Avanzado	61 (83,6)	12 (16,4)		
Invasión, n (%)			4,381	0,036
No	137 (93,2)	10 (6,8)		
Sí	34 (82,9)	7 (17,1)		
Indica NLR (%), media (DT)	2,11 (1,30)	2,00 (0,85)		0,201

Tabla 6.7. Supervivencia específica a 3 años.

Respecto a la supervivencia específica a 5 años, la presencia de bordes afectos ($p < 0,05$), la afectación ganglionar cervical ($p < 0,05$), la presencia de afectación extracapsular ($p < 0,05$), el ser bebedor de forma habitual ($p < 0,05$), estadios tumorales avanzados ($p < 0,05$) y la existencia de invasión perineural y o linfática ($p < 0,05$) afecta de forma estadísticamente significativa a la supervivencia específica a 5 años (Tabla 6.8).

	Exitus		Log Rank	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Hábito tabáquico, n (%)			2,051	0,152
No	66 (85,7)	11 (14,3)		
Sí	92 (77,3)	27 (22,7)		
Bebedor, n (%)			4,842	0,028
No	97 (85,8)	16 (14,2)		
Sí	58 (72,5)	22 (27,5)		
Bodes afectos, n (%)			18,861	< 0,001
Libres >5mm	106 (89,8)	12 (10,2)		
Próximos <5mm	43 (70,5)	18 (29,5)		
Afectos	8 (53,3)	7 (46,7)		
Invasión extracapsular, n (%)			4,254	0,039
No	147 (82,6)	31 (17,4)		
Sí	8 (61,5)	5 (38,5)		
Vaciamiento, n (%)			3,037	0,081
No	10 (62,5)	6 (37,5)		
Sí	152 (81,7)	34 (18,3)		
Tamaño, n (%)			0,003	0,954
T1/T2	150 (80,2)	37 (19,8)		
T3/T4	12 (80)	3 (20)		
NO/N+, n (%)			8,383	0,004
NO	117 (85,4)	20 (14,6)		
N+	45 (69,2)	20 (30,8)		
Edad (años), n (%)			1,322	0,25
≤ 45	24 (88,9)	3 (11,1)		
> 45	138 (78,9)	37 (21,1)		
Estadio, n (%)			6,478	0,011
Inicial	110 (85,3)	19 (14,7)		
Avanzado	52 (71,2)	21 (28,8)		
Invasión, n (%)			7,749	0,005
No	124 (84,4)	23 (15,6)		
Sí	27 (65,9)	14 (34,1)		
Indica NLR (%), media (DT)	2,17 (1,34)	1,78 (0,82)		0,1471

Tabla 6.8. Supervivencia específica a 5 años

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), es decir el tiempo desde la cirugía hasta la aparición de una recidiva, el tiempo medio fue de 10,62 años (ET=0,62; IC95%: 9,39 – 11,84) (Gráfico 6.16); por años, la SLE fue de un 80,2 ± 2,8% a 1 año, 69,3 ± 3,2 % a 3 años y un 65,3 ± 3,3 % a 5 años (Tabla 6.9).

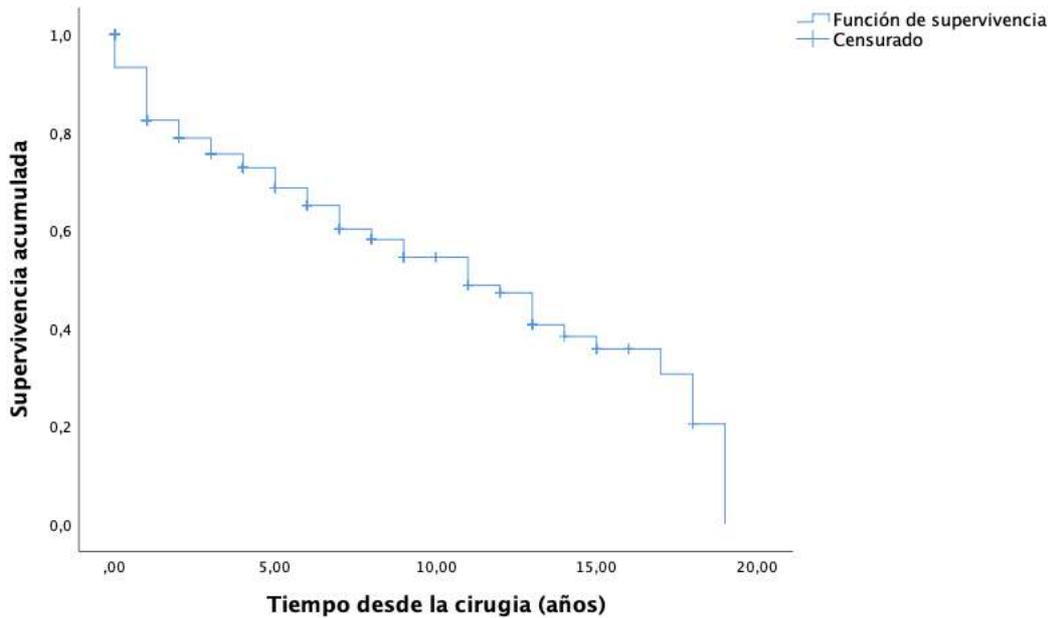


Gráfico 6.16.- Supervivencia libre de enfermedad del carcinoma escamoso de lengua libre

	Exitus, n (%)		Supervivencia, %± ET
	No	Sí	
SLE 1 año	162 (80,2)	40 (19,8)	80,2 ± 2,8
SLE 3 años	140 (69,3)	62 (30,7)	69,3 ± 3,2
SLE 5 años	132 (65,3)	70 (34,7)	65,3 ± 3,3

Tabla 6.9. Supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años

Durante el seguimiento, en el 40,7 % de los pacientes apareció al menos una recidiva loco-regional y en un 59,3 % no apareció ninguna recidiva loco-regional. La mayoría de las recidivas, el 73%, aparecen durante los dos primeros años frente al 27 % que ocurren superados los dos años desde la primera cirugía. La recidiva temprana, menos de 24 meses, disminuye de forma estadísticamente significativa la supervivencia específica ($p = 0,001$) (Gráfico 6.17).

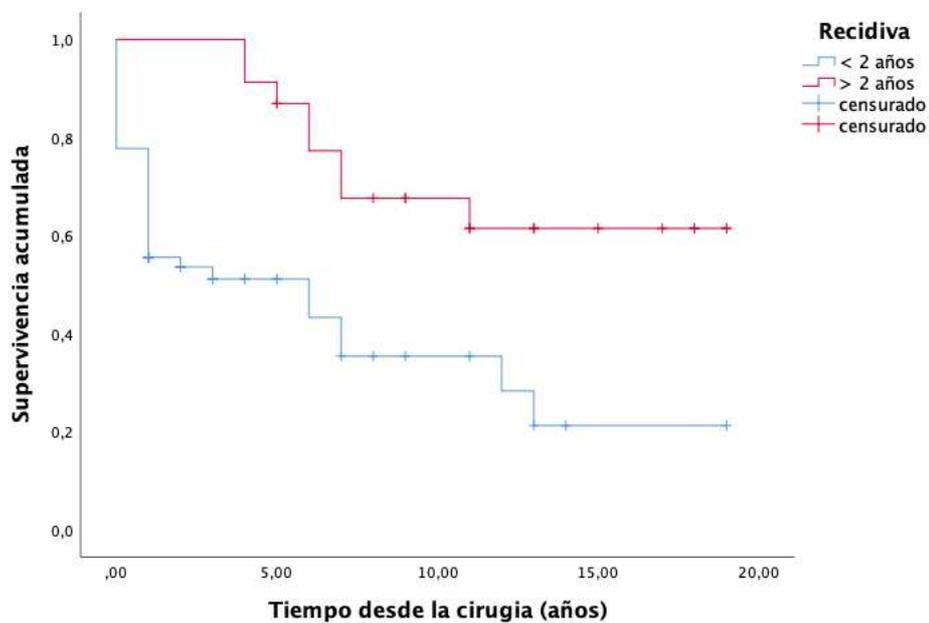


Gráfico 6.17.- Supervivencia específica en función al tiempo de recidiva

En nuestro estudio, en cuanto a los factores que influyen en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) encontramos las siguientes características:

La presencia de invasión perineural y/o linfovascular disminuye de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,05$). (Gráfico 6.17) (Tabla 6.10).

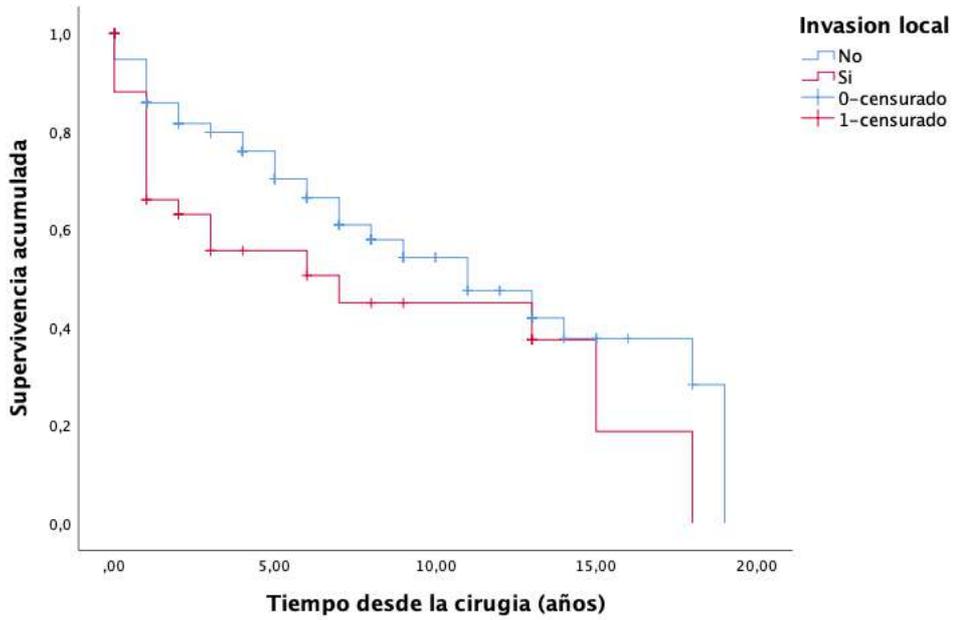


Gráfico 6.17.- Supervivencia libre de enfermedad en función a la invasión local

La presencia de bordes afectados como de bordes próximos disminuyen de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,05$). (Gráfico 6.18) (Tabla 6.10).

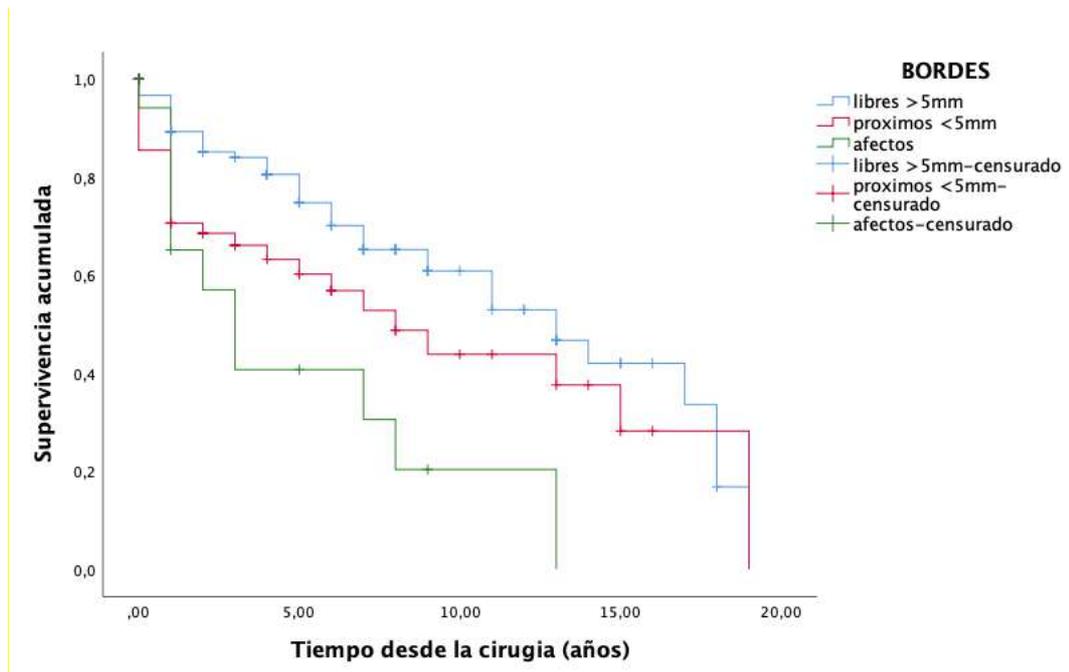


Gráfico 6.18.- Supervivencia libre de enfermedad en función a los bordes

Los pacientes con edad al diagnóstico por encima de 45 años tienen una menor supervivencia libre de enfermedad, y esta relación es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). (Gráfico 6.19) (Tabla 6.10).

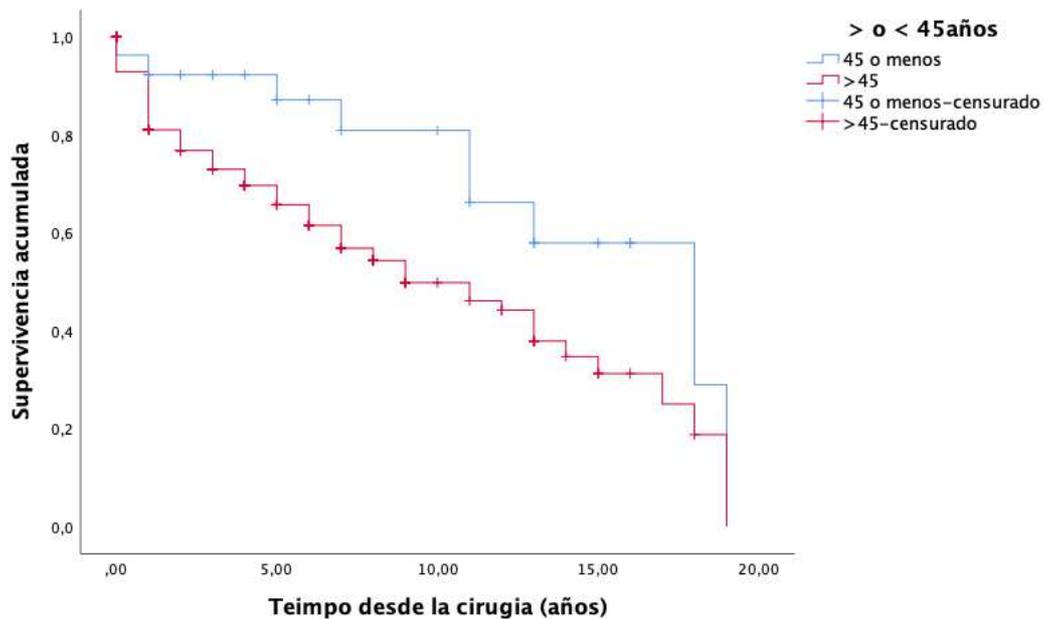


Gráfico 6.19.- Supervivencia libre de enfermedad en función a la edad.

La realización de un vaciamiento ganglionar cervical se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad, a los pacientes a los que se realiza un vaciamiento cervical ganglionar tienen una mayor supervivencia libre de enfermedad siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). (Gráfico 6.20) (Tabla 6.10).

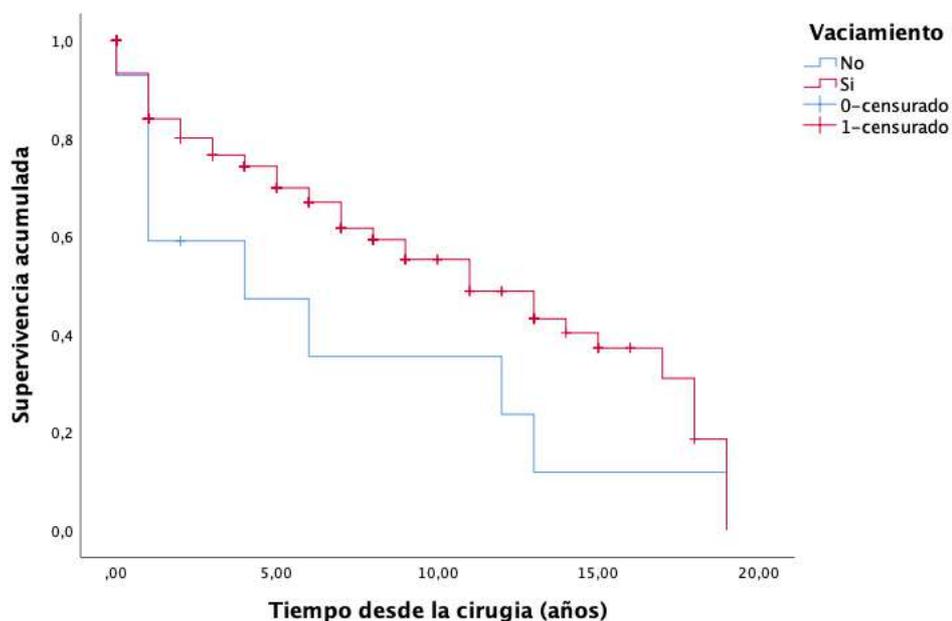


Gráfico 6.20.- Supervivencia libre de enfermedad en función a vaciamiento ganglionar cervical.

La presencia de un índice neutrófilo linfocito (NLR) elevado disminuye de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,05$). (Tabla 6.10)

	Recidiva		Log Rank	
	No	Sí	$\chi^2(1)$	p-valor
Invasión local, n (%)			4,652	0,031
No	96 (63,2)	56 (36,8)		
Sí	21 (50)	21 (50)		
Bodes afectos, n (%)			12,53	0,002
Libres >5mm	78 (65)	42 (35)		
Próximos <5mm	34 (54,8)	28 (45,2)		
Afectos	6 (35,3)	11 (64,7)		
Invasión extracapsular, n (%)			0,152	0,697
No	143 (80,3)	35 (19,7)		
Sí	11 (84,6)	2 (15,4)		
Vaciamiento, n (%)			4,52	0,034
No	7 (43,8)	9 (56,2)		

Sí	125 (67,2)	61 (32,8)		
Tamaño, n (%)			0,289	0,591
T1/T2	112 (58,6)	79 (41,4)		
T3/T4	11 (73,3)	44 (26,7)		
N0/N+, n (%)			1,653	0,198
N0	113 (82,5)	24 (17,5)		
N+	49 (75,4)	16 (24,6)		
Edad (años), n (%)			4,536	0,033
≤ 45	18 (66,7)	9 (33,3)		
> 45	106 (58,2)	76 (41,8)		
Estadio, n (%)			1,001	0,317
Inicial	106 (82,2)	23 (17,8)		
Avanzado	56 (76,7)	17 (23,3)		
Indica NLR (%), media (DT)	2,23 (1,37)	1,78 (0,91)		0,049

Tabla 6.10. Relación de las variables con la supervivencia libre enfermedad

En cuanto al análisis multivariante se utilizó la regresión de Cox para determinar el posible efecto de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas en la supervivencia libre de enfermedad. Se introducen en el modelo las variables que han salido significativas en el Kaplan-Meier (Tabla 6.13).

	HR (IC 95%)	p-valor
Edad (≥ 45 vs. <45)	1,76 (0,88 - 3,50)	0,108
Bebedor (Sí vs. No)	1,33 (0,83 - 2,13)	0,238
Bodes afectos		
Libres >5mm		
Próximos <5mm	1,55 (0,95 - 2,56)	0,043
Afectos	2,62 (1,29 - 5,32)	0,008
N0/N+ (N+ vs. N0)	1,34 (0,81 - 2,23)	0,256
Vaciamiento (Sí vs. No)	0,41 (0,19 - 0,89)	0,024

Tabla 6.13. Regresión de Cox. Efecto de las variables demográficas, tumorales y quirúrgicas en la supervivencia libre de enfermedad.

7. DISCUSION

El COCE representa el sexto cáncer más común a nivel mundial (Ko et al., 2022; Miranda-Filho & Bray, 2020). La disparidad en cuanto a la incidencia de COCE responde a la distribución de los diferentes factores de riesgos en las distintas áreas geográficas (Dhanuthai et al., 2018), en Asia y el Sudeste Asiático la incidencia de carcinoma escamoso de lengua es muy elevada, contribuye con más de un tercio de la carga total mundial del CECO (Rao et al., 2013; Sung et al., 2021). Se espera que la incidencia de COCE supere los 30 casos por 100.000 habitantes en todo el mundo para 2030 (Tagliabue et al., 2021b).

En España la incidencia de COCE es de 32 casos por 100.000 habitantes en hombres y 4 por 100.000 habitantes en mujeres, muy por encima de países como Finlandia o Grecia donde la tasa de incidencia en hombres de COCE es de 11 y 7 casos por 100.000 habitantes respectivamente (Ministerio de Sanidad, s. f.). En la Región de Murcia, la incidencia de carcinoma escamoso de lengua es de 3,1-3,7 en hombres por cada 100.000 habitantes y de 1,9-2 en mujeres por cada 100.000 habitantes (Sánchez-Gil et al., 2022), muy por encima de los países nórdicos con una incidencia de carcinoma escamoso de lengua 1,8 para hombres y 1,3 para las mujeres por cada 100.000 habitantes (Kamali et al., 2017) y con una incidencia similar a Estados Unidos con una incidencia de carcinoma escamoso de lengua 3 casos por cada 100.000 habitantes (Ganly et al., 2013).

La supervivencia específica del carcinoma escamoso de lengua libre en nuestra muestra fue de un $91,1 \pm 2\%$ a 1 año, $82,2 \pm 2,7\%$ a 3 años y un $80,2 \pm 2,8\%$ a 5 años. Países como Holanda, Dinamarca, Francia y España presentan una supervivencia específica a 5 años para el COCE en hombres del 53%, 36%, 36%, 45% respectivamente; y en mujeres la supervivencia específica a 5 años para países como Austria, Holanda, Italia y España es del 62%, 60%, 51% y 52% respectivamente (Sant et al., 2003).

En España la supervivencia específica a 5 años para el cáncer de lengua en ambos sexos es del 49,9%, siendo para hombres 47,1% y para mujeres de un 67% (López-Abente G et al., 2015).

El carcinoma escamoso de lengua es más frecuente en hombres que en mujeres, en nuestro estudio con una proporción 3/1, el 63% de los pacientes fueron hombres y 38% fueron mujeres, la proporción es ligeramente superior a lo publicado en otros estudios nacionales donde la proporción hombre mujer es 2/1 (Ministerio de Sanidad, s. f.; Sánchez-Gil et al., 2022).

La edad media de presentación fue de $61,5 \pm 14$ años, con una edad mínima de 25 años y una edad máxima de 91 años, muy similar a lo descrito en otras series (García-Kass et al., 2016). Al analizar la distribución por sexo y edad, observamos que la mayoría de los diagnósticos entre los varones se producen antes de los 65 años, mientras que entre las mujeres la mayoría se produce a partir de esa edad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En cuanto a la edad el 86,8% de los pacientes tenían más de 45 años. En nuestra muestra, con largos periodos de seguimiento, observamos que a 18 años de evolución aproximadamente del 82% de los pacientes ≤ 45 años seguían vivos mientras que los pacientes > 45 años solo el 60% seguían vivos y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), por lo que los pacientes jóvenes presentaron mejor pronóstico que los pacientes con edad avanzada.

Los pacientes < 45 años tienen mayor supervivencia específica, y mayor riesgo de recidiva, al contrario que los pacientes ≥ 45 años que poseen una peor supervivencia específica, pero menor riesgo de recaída (de Morais et al., 2017; Lenze et al., 2020; Tagliabue et al., 2021b). En nuestro estudio los pacientes ≥ 45 tienen peor supervivencia específica y peor supervivencia libre de enfermedad,

En nuestra muestra, el 39% de los pacientes no habían fumado nunca y el 57% de los pacientes no consumían alcohol de forma habitual. Esta ampliamente estudiado

que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del carcinoma escamoso de cavidad oral es el tabaco y el alcohol. Existe un efecto directamente proporcional entre los paquetes al año consumidos de tabaco y el riesgo de desarrollar COCE. Este riesgo puede reducirse tras el abandono del tabaco, pero no acaba por completo (30% en los primeros 9 años y 50% a partir de los 9 años)(Montero & Patel, 2015a).

El cáncer de lengua afecta principalmente a hombres de mediana edad y se ha asociado con el consumo de alcohol y tabaco. Es menos frecuente en población joven, < 45años, y en este grupo de edad no suele estar asociado al consumo de alcohol y tabaco, esto podría explicarse porque el tiempo de exposición a estos factores de riesgo puede no haber sido suficiente, solo el 4-18% de los casos se han descrito en pacientes de 40 años (Hilly et al., 2013), en nuestra muestra el 8% tenían menos de 40 años.

El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar COCE en tres veces. El consumo concomitante de alcohol, actuando sinérgicamente con el tabaco, aumenta de 10 a 15 veces el riesgo de desarrollar un COCE (Chinn & Myers, 2015). En nuestra muestra el tabaco influye de forma negativa en la supervivencia específica. Los pacientes que no han fumado nunca poseen mejor supervivencia específica que aquellos que si han consumido tabaco y esta relación es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El consumo de tabaco en pacientes con COCE se asocia con una menor supervivencia específica y un aumento en el riesgo de recidiva (Myers et al., 2000; Rodrigues et al., 2014).

El alcohol, es otro factor de riesgo para el desarrollo de COCE, existe una relación dosis-riesgo; pacientes con un consumo $\leq 12,5$ g tienen un riesgo relativo de 1,12 de desarrollar COCE, pacientes con un consumo > 50 g tienen un riesgo relativo de 5,13 de desarrollar un COCE (Bagnardi et al., 2015). En nuestro estudio los pacientes que consumían alcohol de forma habitual presentaron peor supervivencia específica tanto a largo plazo como a 5 años y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En cuanto a la afectación ganglionar, la mayor parte de los pacientes, 138, no presentaban afectación ganglionar frente a 67 pacientes que si presentaron afectación ganglionar; es decir, el 67% de los pacientes fueron N0 mientras que el 33% fueron N+. La afectación ganglionar influye de forma negativa en la supervivencia específica a largo plazo, a 1, 3 y 5 años, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La afectación de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante en términos de supervivencia específica y recurrencia (Funk et al., 2002a; Goldstein et al., 2013; Herranz González-Botas et al., 2002). La afectación ganglionar disminuye en un 50% la supervivencia específica (Funk et al., 2002a; Kumar et al., 2022; Massano et al., 2006).

Debido a la imposibilidad de un diagnóstico inicial de las metástasis ocultas, se debe considerar en todos los pacientes independientemente del tamaño del tumor inicial la disección ganglionar electiva para identificar a pacientes de alto riesgo con el fin de proporcionarles un tratamiento que mejore tanto supervivencia específica como supervivencia libre de enfermedad. La disección electiva del cuello, niveles I al III, debe de realizarse siempre y cuando la probabilidad de encontrar metástasis ocultas sea $\geq 20\%$ (D'Cruz et al., 2015b). Distintos estudios han demostrado que la incidencia de metástasis ocultas en el COCE es de 20-40% (D'Cruz et al., 2015b; Kumar et al., 2022), es decir, uno de cada tres pacientes con COCE en etapa temprana con ganglios clínicamente negativos albergan metástasis ocultas. Si a todos los pacientes en estadios tempranos, I-II, con profundidades de invasión $\geq 3\text{mm}$, se realizara una disección electiva del cuello habría una mejoría en términos de supervivencia específica y de supervivencia libre de enfermedad (Chien et al., 2023; D'Cruz et al., 2015b; D'Cruz & Dandekar, 2011; Dolens et al., 2021; Hutchison et al., 2019; Kumar et al., 2022). En nuestro estudio, los pacientes con carcinoma escamoso de lengua libre se benefician del vaciamiento ganglionar cervical en términos de supervivencia específica a largo plazo y supervivencia libre de enfermedad tanto a 3 como a 5 años; estas diferencias tanto en supervivencia específica como en supervivencia libre de enfermedad fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). El análisis multivariante puso de manifiesto un Hazard ratio para los pacientes en los que se practicaba vaciamiento ganglionar cervical

de 0,15 con un IC95% de 0,06 - 0,42, es decir tienen menor riesgo de fallecer a consecuencia del carcinoma escamoso de lengua libre. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, a los pacientes a los que se les realizó un vaciamiento ganglionar cervical tuvieron menor riesgo de recidiva con un Hazard ratio de 0,41 con un IC95% de 0,19 a 0,89. Por lo que el vaciamiento cervical protege tanto en el riesgo de fallecer por el tumor como de una recidiva.

En pacientes en estadios iniciales, con DOI > 2mm, donde no existe evidencia de afectación ganglionar la disección electiva del cuello debe limitarse a los niveles superiores, niveles I al III, debido a baja tasa de incidencia de metástasis en los niveles inferiores, niveles IV y posteriores (Liang et al., 2015; Merchant et al., 2022; Weisz Shabtay & Ronen, 2020).

En pacientes donde existe afectación ganglionar, N+, al diagnóstico, la disección ganglionar debe realizarse, al menos, de los niveles ganglionares superiores, I-II-III. Un metanálisis comparó la disección electiva del cuello versus disección radical o radical modificada del cuello donde se extirpan los niveles ganglionares del I al V y obtuvieron resultados comparables donde no encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia específica y supervivencia libre de recaída (Liang et al., 2015). La disección electiva del cuello es una opción válida para pacientes es estadio clínico N1 y en pacientes seleccionados en estadio clínico N2 donde la radioterapia adyuvante es fundamental para logran un buen control regional. La disección radical o radical modificada del cuello debe de ser el tratamiento de elección en pacientes con ganglios fijos, diseminación extracapsular, ganglios linfáticos múltiples y >3cm, ganglios metastásicos en múltiples niveles del cuello y en pacientes con enfermedad recurrente (Merchant et al., 2022).

La biopsia selectiva del ganglio centinela es un enfoque intermedio entre los métodos diagnósticos de rutina y la disección electiva del cuello. Mediante el ganglio centinela se identificará a los pacientes que no presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico, existen en la literatura multitud de estudios en los que tanto la supervivencia específica como la supervivencia libre de enfermedad es similar, o al menos no inferior, a la disección electiva del cuello (Garrel et al., 2020; Liao et al.,

2016b). Por lo tanto, en aquellos pacientes con COCE en estadios tempranos; I y II, donde no existe evidencia clínica de afectación ganglionar la biopsia selectiva del ganglio centinela podría ser la técnica de elección (Garrel et al., 2020; Schilling et al., 2015).

La diferenciación histológica del carcinoma escamoso de lengua afecta al pronóstico de la enfermedad, diversos autores han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia y la diferenciación histológica de forma que aquellos tumores indiferenciados tienen peor pronóstico que los diferenciados (Chien et al., 2023; Kosunen et al., 2004), nosotros no hemos encontrados estas diferencias posiblemente porque únicamente el 3% de los tumores eran indiferenciados.

En cuanto al Budding tumoral no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia, pero si existen en la literatura diferentes estudios que relacionan la presencia de Budding tumoral con menor supervivencia. Esta característica histológica se asocia a mal pronóstico en cáncer de laringe, esófago y en el cáncer colo-rectal así como en el carcinoma escamoso de cavidad oral (Massano et al., 2006; Wang et al., 2011). La presencia de esta característica histológica se relaciona una disminución en la supervivencia específica y en la supervivencia libre de enfermedad (Elseragy et al., 2022).

Respecto al estadio tumoral, el 63% se diagnosticaron en estadios tempranos, I-II, datos similares encontramos en la literatura donde en el momento del diagnóstico del carcinoma escamoso de lengua libre el 60% se encuentran en estadios iniciales a diferencia de los que ocurre en tumores de base de la lengua donde en el momento del diagnóstico, el 70% se encuentran en estadios avanzados III-IV (Cohen Goldemberg et al., 2018; D'Cruz et al., 2015a; Nason et al., 1996). Los pacientes en estadios iniciales, I-II, presentan mejor supervivencia específica que pacientes en estadios avanzados, a 18 años la supervivencia específica de los pacientes en estadios iniciales fue de un 75% frente a un 55% y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$). También encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia específica tanto a 1, 3 como a 5 años ($p < 0,05$). Por lo que en nuestro estudio el estadio tumoral afecta de forma independiente a la supervivencia específica.

Existe mucha literatura al respecto, es bien conocido que pacientes en estadios iniciales presentan mejor supervivencia específica y mejor supervivencia libre de enfermedad (Rodrigues et al., 2014)

En cuanto a la invasión perineural o linfovascular el 22% de los pacientes presentaban o invasión perineural o linfovascular. La presencia de estas características histológicas se asocia con una menor supervivencia específica a largo plazo como a 1, 3 y 5 años, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La presencia de infiltración perineural es un factor pronóstico independiente tanto para la supervivencia específica como para la supervivencia libre de enfermedad (Bakst et al., 2019b; Chatzistefanou et al., 2017; Li et al., 2021; Zanoni et al., 2019b). La presencia de invasión linfovascular presentan peor supervivencia específica y peor control locorregional de la enfermedad (Dolens et al., 2021; Huang et al., 2021; Mascitti et al., 2022; Zanoni et al., 2019b).

Respecto a los bordes, nuestro objetivo debe ser la obtención de bordes libres. Existe evidencia en la literatura que la obtención tanto de bordes próximos como afectos son factores pronósticos independientes tanto para la supervivencia específica como para la supervivencia libre de enfermedad, la presencia de margen afecto requerirá de terapia adyuvante para disminuir la probabilidad de recaída como una disminución en la supervivencia específica (Brennan et al., 2022; J. Daniell et al., 2020; J. R. Daniell et al., 2022; Dolens et al., 2021; Galli et al., 2021). La distancia a bordes $< 4\text{mm}$ se relaciona con una menor supervivencia específica y un mayor riesgo de recaída (Young et al., 2023). Existe una disminución del 21% de recidivas locales cuando el margen es mayor o igual a 5mm (Anderson et al., 2015). La presencia de un borde quirúrgico afecto puede aumentar la probabilidad de recurrencia y disminuir la supervivencia hasta en un 90% (Young et al., 2023). En nuestro estudio la presencia tanto de bordes afectos como de bordes próximos influyo de forma negativa tanto en la supervivencia específica y en la supervivencia libre de recaída siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Mediante el análisis multivariante obtuvimos un Hazard ratio para la presencia de bordes próximos de 2,20 con un IC 95% de 1,09 - 4,43, y para la presencia de bordes afectos un Hazard ratio de 3,86 con IC95% de 1,56 -

9,57). En nuestro estudio la presencia de bordes próximos multiplica por 2,2 el riesgo de fallecer y la presencia de bordes afectos multiplica por 3,86 el riesgo de fallecer por carcinoma escamoso de lengua libre. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, la presencia de bordes próximos aumenta el riesgo de recaída con un Hazard ratio de 1,55 con un IC95% de 0,95 - 2,56, y la presencia de bordes afectos aumenta también el riesgo de recaída con un Hazard ratio de 2,62 con un IC95% de 1,29 - 5,32.

En cuanto a la afectación extracapsular, la presencia de esta característica histológica se asocia con una menor supervivencia específica, una menor supervivencia libre de enfermedad y un mayor riesgo de metástasis a distancia (Dolens et al., 2021; Greenberg et al., 2003; León et al., 2017; Mermoud et al., 2016). La afectación extracapsular es uno de los factores pronósticos más importante en el pronóstico del COCE, es un criterio reconocido para la selección de los pacientes de alto riesgo que se benefician de la quimiorraditerapia adyuvante (Mermoud et al., 2016). En nuestra muestra la presencia de afectación extracapsular disminuye la supervivencia específica a largo plazo y a 5 años, esta diferencia en cuanto a la supervivencia específica es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En relación al índice neutrófilo linfocito, NLR, los pacientes con un índice elevado presentan mayor riesgo de recaída tanto a 3 como a 5 años, estas diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Existe evidencia que un índice NLR elevado disminuye la supervivencia específica y la supervivencia libre de enfermedad (Ferrandino et al., 2020; Ko et al., 2022; Mascarella et al., 2018; Takenaka et al., 2018). En cuanto al índice NPAR, albumina sería porcentaje de neutrófilos, valores elevados se asocia con factores clinicopatológicos adversos. Un índice NPAR elevado se asocia con una supervivencia específica y una supervivencia libre de enfermedad deficientes. En índice NPAR es más sensible al pronóstico que la albúmina sérica o los niveles de neutrófilos solos. Un NPAR alto puede reflejar un recuento elevado de neutrófilos circulantes, una concentración baja de albúmina o ambos, que se correlacionan con peores resultados de supervivencia del COCE (Ko et al., 2022).

En cuanto a las recidivas, la mayoría de las recurrencias locorregionales ocurren durante los dos primeros años, en nuestro estudio un 63%, por esto se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha durante ese periodo; además, la presencia de una recidiva tumoral aumenta el riesgo de fallecer por el carcinoma escamoso de lengua libre, con un Hazard ratio de 1,92 con IC95% de 1,14 – 3,22.

La recurrencia locorregional después de una cirugía primaria del carcinoma oral de células escamosas oscilan entre un 25-48%, en nuestro estudio un 41%, las metástasis a distancia son raras en ausencia de recidiva locorregional (Bulbul et al., 2022; Nandy et al., 2022). Las recurrencias locales conllevan un mejor pronóstico después de la cirugía de rescate que las recurrencias regionales/locorregionales. La recaída local en el cáncer de lengua tiene una mejor tasa de supervivencia a los 5 años que aquellos con recurrencia regional, 48,6 frente a 30,5%, respectivamente (Shetty et al., 2022).

La cirugía de rescate es la opción terapéutica más aceptable para el control de la enfermedad en cánceres orales recurrentes locorregionales no metastásicos (Nandy et al., 2022). La cirugía de rescate en áreas previamente operadas e irradiadas es un desafío en vista de lograr una resección con márgenes adecuados y se asocia con mayores tasas de complicaciones debido a la mala vascularización, pero los pacientes que se someten a una cirugía de rescate tienen un beneficio de supervivencia en comparación con los pacientes que se someten a una amplia gama de opciones de tratamiento no quirúrgico, que incluyen radiación, quimioterapia sola, quimiorradiación. La tasa de mortalidad asociada con el rescate quirúrgico fue una cuarta parte de la tasa de mortalidad asociada con el manejo no quirúrgico (Bulbul et al., 2022; Nandy et al., 2022)

Otro de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con recurrencia es el tiempo desde la primera cirugía, en nuestro estudio intervalos menores a 24 meses desde la primera cirugía se asocia a una menor supervivencia específica ($p < 0,05$) (Nandy et al., 2022; Shetty et al., 2022).

Los pacientes que presentan una primera recaída tienen mayor riesgo de una segunda recaída, entre un 50-60%, y menos del 20% desarrollarán metástasis a distancia. El tiempo entre la primera y segunda recaída es vital, las segundas recurrencias que ocurrieron en <6 meses tienen una supervivencia específica a los 3 años del 0%. Los pacientes que presentan recurrencia y un intervalo libre de enfermedad breve deben considerarse tratamientos con intención paliativa. La segunda cirugía de rescate debe reservarse para pacientes motivados con buen estado funcional y con > 6 meses de intervalo de tiempo libre de recaída (Shetty et al., 2022).

7.1 LIMITACIONES

Se trata de un estudio retrospectivo del año 2000-2020 con las limitaciones de cualquier estudio retrospectivo. Alguno de los factores que hemos querido analizar no se recogían de forma rutinaria como el budding tumoral y la profundidad de invasión y otras variables como el consumo de alcohol y tabaco se recogían de forma dicotómica. A pesar de las limitaciones en estos tipos de estudios, con un tamaño muestral de 205 pacientes y un periodo de tiempo de 20 años nos ha permitido conocer tanto los resultados obtenidos durante el tratamiento, como la epidemiología y los factores que influyen tanto en la supervivencia específica como en la supervivencia libre de enfermedad.

A pesar de las limitaciones de este estudio retrospectivo nos va a permitir diseñar estudios prospectivos y multicéntricos para investigaciones futuras con el objetivo de identificar a los pacientes con riesgo elevado de forma que se le pueda ofrecer una terapia individualizada para mejorar el pronóstico.

8. CONCLUSIONES

1.- El carcinoma oral de células escamosas en lengua en CARM es más frecuente en hombres que en mujeres. La edad media del diagnóstico fue 61,5 años siendo la edad al diagnóstico mayor en las mujeres que los hombres.

2- Los pacientes mayores de 45 años, con hábitos de consumo de alcohol y/o tabaco disminuye la supervivencia específica en el carcinoma escamoso de lengua.

3. Respecto al estadio tumoral en el momento del diagnóstico la mayoría se encuentra en estadio I y II y un 37% en estadio avanzado

4.- La supervivencia específica del carcinoma oral de células escamosas de lengua es 80% y del 65% la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años

5 La aparición de una recidiva disminuye la supervivencia específica. La recidiva tumoral aumenta en riesgo de morir por cáncer de lengua en 16,81 veces.

6.- La presencia de márgenes próximos como de márgenes afectos es un aspecto importante en la cirugía ya que disminuye la supervivencia específica aumentando el riesgo en 2,2 y 3,86 respectivamente el riesgo de morir por cáncer de lengua. Lo mismo sucede con la supervivencia libre de enfermedad. La presencia de bordes próximos y afectos aumenta el riesgo en 1,55 y 2,62 respectivamente.

7.- El vaciamiento cervical ganglionar en el cáncer de lengua es un procedimiento que aumenta la supervivencia específica y la supervivencia libre de enfermedad. Disminuye de forma independiente el riesgo de morir por cáncer de lengua en un 0,15 y disminuye el riesgo de recaída tumoral en un 0,41.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Akoğlu, E., Dutipek, M., Bekiş, R., Değirmenci, B., Ada, E., & Güneri, A. (2005). Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The Journal of otolaryngology*, 34(6), 384-394. <https://doi.org/10.2310/7070.2005.34605>
- 2.- Altuwajri, A. A., Aldrees, T. M., & Alessa, M. A. (2021). Prevalence of Metastasis and Involvement of Level IV and V in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.20255>
- 3.- Anderson, C. R., Sisson, K., & Moncrieff, M. (2015). A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 51(5), 464-469. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.015>
- 4.- Ansarin, M., Bruschini, R., Navach, V., Giugliano, G., Calabrese, L., Chiesa, F., Medina, J. E., Kowalski, L. P., & Shah, J. P. (2019). Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head and Neck*, 41(3), 821-827. <https://doi.org/10.1002/hed.25466>
- 5.- Bachar, G., Hod, R., Goldstein, D. P., Irish, J. C., Gullane, P. J., Brown, D., Gilbert, R. W., Hadar, T., Feinmesser, R., & Shpitzer, T. (2011). Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncology*, 47(1), 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.11.003>
- 6.- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580-593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>

- 7.- Bakst, R. L., Glastonbury, C. M., Parvathaneni, U., Katabi, N., Hu, K. S., & Yom, S. S. (2019a). Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. En *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* (Vol. 103, Número 5, pp. 1109-1124). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.12.009>
- 8.- Beal, E. W., Wei, L., Ethun, C. G., Black, S. M., Dillhoff, M., Salem, A., Weber, S. M., Tran, T., Poultsides, G., Son, A. Y., Hatzaras, I., Jin, L., Fields, R. C., Buettner, S., Pawlik, T. M., Scoggins, C., Martin, R. C. G., Isom, C. A., Idrees, K., ... Schmidt, C. R. (2016). Elevated NLR in gallbladder cancer and cholangiocarcinoma - making bad cancers even worse: results from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 18(11), 950-957. <https://doi.org/10.1016/J.HPB.2016.08.006>
- 9.- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K.-K., & Lefebvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & Neck*, 27(10), 843-850. <https://doi.org/10.1002/hed.20279>
- 10.- Brennan, P. A., Dylgjeri, F., Coletta, R. D., Arakeri, G., & Goodson, A. M. (2022). Surgical tumour margins and their significance in oral squamous cell carcinoma. En *Journal of Oral Pathology and Medicine* (Vol. 51, Número 4, pp. 311-314). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jop.13276>
- 11.- Bulbul, M. G., Genovese, T. J., Hagan, K., Rege, S., Qureshi, A., & Varvares, M. A. (2022). Salvage surgery for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. En *Head and Neck* (Vol. 44, Número 1, pp. 275-285). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.26898>

- 12.- BW, N., & TA, D. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 27. <https://doi.org/10.3322/CANJCLIN.52.4.195>
- 13.- Byers, R. M., Weber, R. S., Andrews, T., McGill, D., Kare, R., & Wolf, P. (1997). Frequency and therapeutic implications of «skip metastases» in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head & neck*, 19(1), 14-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030939>
- 14.- Capote, A., Escorial, V., Munoz-Guerra, M. F., Rodriguez-Campo, F. J., Gamallo, C., & Naval, L. (2007). Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head & Neck*, 29(1), 3-11. <https://doi.org/10.1002/hed.20482>
- 15.- Carrard, V. C., Brouns, E. R. E. A., & van der Waal, I. (2013). Proliferative verrucous leukoplakia; A critical appraisal of the diagnostic criteria. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 18(3). <https://doi.org/10.4317/medoral.18912>
- 16.- Chatzistefanou, I., Lubek, J., Markou, K., & Ord, R. A. (2017). The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(6), 821-825. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.02.022>
- 17.- Chen, W. C., Lai, C. H., Fang, C. C., Yang, Y. H., Chen, P. C., Lee, C. P., & Chen, M. F. (2016). Identification of high-risk subgroups of patients with oral cavity cancer in need of postoperative adjuvant radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Medicine (United States)*, 95(22). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003770>
- 18.- Chien, C. Y., Wang, C. P., Lee, L. Y., Lee, S. R., Ng, S. H., Kang, C. J., Lin, J. C., Terng, S. Der, Hua, C. H., Chen, T. M., Chen, W. C., Tsai, Y. Te, Tsai, C. Y., Chu, Y. H., Lin, C. Y., Fan, K. H., Wang, H. M., Hsieh, C. H., Yeh, C. H., ... Liao, C. T. (2023). Indications for elective neck dissection in cT1N0M0 oral cavity cancer according to the AJCC eight

- edition: A nationwide study. *Oral Oncology*, 140.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106366>
- 19.- Chinn, S. B., & Myers, J. N. (2015). Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. En *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 33, Número 29, pp. 3269-3276). American Society of Clinical Oncology.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2929>
- 20.- Cohen Goldemberg, D., de Araujo, L. H. L., Antunes, H. S., de Melo, A. C., & Santos Thuler, L. C. (2018). Tongue cancer epidemiology in Brazil: incidence, morbidity and mortality. *Head & Neck*, 40(8), 1834-1844. <https://doi.org/10.1002/hed.25166>
- 21.- Conway, D. I., Petticrew, M., Marlborough, H., Berthiller, J., Hashibe, M., & Macpherson, L. M. D. (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International journal of cancer*, 122(12), 2811-2819. <https://doi.org/10.1002/IJC.23430>
- 22.- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S. C., Schultz, C. J., Lee, N., & Fu, K. K. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England Journal of Medicine*, 350(19), 1937-1944.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
- 23.- Daniell, J. R., Rowe, D., Wiesenfeld, D., McDowell, L., Hall, K. A., Nastri, A., Iseli, T. A., & Wong, T. (2022). A change in surgical margin: do wider surgical margins lead to decreased rates of local recurrence in T1 and T2 oral tongue cancer? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.04.008>
- 24.- Daniell, J., Udovicich, C., Rowe, D., McDowell, L., Vital, D., Bressel, M., Magarey, M. J. R., Iseli, T. A., Wong, T., Leckgabe, E., Cavanagh, K., Fua, T., Rischin, D., &

- Wiesenfeld, D. (2020). Impact of histological Oral Tongue Cancer margins on locoregional recurrence: A multi-centre retrospective analysis. *Oral Oncology*, 111. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105004>
- 25.- Dasanayake, A. P., Silverman, A. J., & Warnakulasuriya, S. (2010). Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*, 46(2), 82-86. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2009.07.006>
- 26.- D’Cruz, A. K., & Dandekar, M. R. (2011). Elective versus therapeutic neck dissection in the clinically node negative neck in early oral cavity cancers: do we have the answer yet? En *Oral oncology* (Vol. 47, Número 9, pp. 780-782). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.06.013>
- 27.- D’Cruz, A. K., Vaish, R., Kapre, N., Dandekar, M., Gupta, S., Hawaldar, R., Agarwal, J. P., Pantvaidya, G., Chaukar, D., Deshmukh, A., Kane, S., Arya, S., Ghosh-Laskar, S., Chaturvedi, P., Pai, P., Nair, S., Nair, D., & Badwe, R. (2015a). Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 521-529. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1506007>
- 28.- de Morais, E. F., Mafra, R. P., Gonzaga, A. K. G., de Souza, D. L. B., Pinto, L. P., & da Silveira, É. J. D. (2017). Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. En *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 75, Número 7, pp. 1555-1566). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.017>
- 29.- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (s.f.). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Informe de resultados 2018: Estudio de resultados en salud en pacientes con cáncer (OPSC_est2.pdf.pdf). https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf

- 30.- DeAngelis, A., Breik, O., Koo, K., Iseli, T., Nastri, A., Fua, T., Rischin, D., McCullough, M., & Wiesenfeld, D. (2018). Non-smoking, non-drinking elderly females, a 5 year follow-up of a clinically distinct cohort of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncology*, 86, 113-120. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2018.09.004>
- 31.- Dhanuthai, K., Rojanawatsirivej, S., Thosaporn, W., Kintarak, S., Subarnbhesaj, A., Darling, M., Kryshtalskyj, E., Chiang, C. P., Shin, H. I., Choi, S. Y., Lee, S. S., & Shakib, P. A. (2018). Oral cancer: A multicenter study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(1), e23. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.21999>
- 32.- Dolens, E. da S., Dourado, M. R., Almangush, A., Salo, T. A., Gurgel Rocha, C. A., da Silva, S. D., Brennan, P. A., & Coletta, R. D. (2021). The Impact of Histopathological Features on the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. En *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.784924>
- 33.- Doll, C., Mrosk, F., Wuester, J., Runge, A. S., Neumann, F., Rubarth, K., Heiland, M., Kreutzer, K., Voss, J., Raguse, J. D., & Koerdt, S. (2022). Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity – How to manage the neck. *Oral Oncology*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105898>
- 34.- Drake, R., Wayne, A., & Mitchell, M. (2013). *Gray. Anatomia para estudiantes*. Elsevier.
- 35.- Elseragy, A., Bello, I. O., Wahab, A., Coletta, R. D., Mäkitie, A. A., Leivo, I., Almangush, A., & Salo, T. (2022). Emerging histopathologic markers in early-stage oral tongue cancer: A systematic review and meta-analysis. En *Head and Neck* (Vol. 44, Número 6, pp. 1481-1491). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.27022>

- 36.- Ettinger, K. S., Ganry, L., & Fernandes, R. P. (2019). Oral Cavity Cancer. En *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* (Vol. 31, Número 1, pp. 13-29). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>
- 37.- Ferrandino, R. M., Roof, S., Garneau, J., Haidar, Y., Bates, S. E., Park, Y. H. A., Bauml, J. M., Genden, E. M., Miles, B., & Sigel, K. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator for overall and cancer-specific survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck*, 42(10), 2830-2840. <https://doi.org/10.1002/hed.26329>
- 38.- Fortoul, T. (2013). *Histología y biología celular* (2a edición). Mc Graw Hill.
- 39.- Fukano, H., Matsuura, H., Hasegawa, Y., & Nakamura, S. (1997). *DEPTH OF INVASION AS A PREDICTIVE FACTOR FOR CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS IN TONGUE CARCINOMA A number of studies have reported on the indication burg et al 1 documented that the latter techniques.*
- 40.- Funk, G. F., Karnell, L. H., Robinson, R. A., Zhen, W. K., Trask, D. K., & Hoffman, H. T. (2002b). Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A national cancer data base report. *Head and Neck*, 24(2), 165-180. <https://doi.org/10.1002/hed.10004>
- 41.- Galli, A., Bondi, S., Canevari, C., Tulli, M., Giordano, L., Di Santo, D., Gianolli, L., & Bussi, M. (2021). High-risk early-stage oral tongue squamous cell carcinoma, when free margins are not enough: Critical review. En *Head and Neck* (Vol. 43, Número 8, pp. 2510-2522). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.26718>
- 42.- Ganly, I., Goldstein, D., Carlson, D. L., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Lee, N., Gullane, P., & Shah, J. P. (2013). 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*, 119(6), 1168-1176. <https://doi.org/10.1002/cncr.27872>

- 43.- García-Gómez, J., Alva, L. F., & García-reyna, J. C. (2013). *Caracterización de cadenas ganglionares cervicales por US y PET-CT*. 20(3), 136-145.
- 44.- García-Kass, A. I., Herrero-Sánchez, A., & Esparza-Gómez, G. (2016). Oral tongue cancer in public hospitals in Madrid, Spain (1990-2008). *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(6), e658-e664. <https://doi.org/10.4317/medoral.21196>
- 45.- Garrel, R., Poissonnet, G., Antoine, ;, Moy`, M., Plana, M., Fakhry, N., Dolivet, G., Lallemand, B., Jér^, J., Sarini, J., Sebastien Vergez, ;, Guelfucci, B., Choussy, ; Olivier, Bastit, V., Richard, F., Valérie Costes, ;, Landais, ; Paul, Perriard, ; Françoise, Jean, ;, ... De Boutray, M. (2020). Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*, 38, 4010-4018. <https://doi.org/10.1200/JCO.20>
- 46.- Gigliotti, J., Madathil, S., & Makhoul, N. (2019). Delays in oral cavity cancer. En *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 48, Número 9, pp. 1131-1137). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.02.015>
- 47.- Goldstein, D. P., Bachar, G. Y., Lea, J., Shrimel, M. G., Patel, R. S., Gullane, P. J., Brown, D. H., Gilbert, R. W., Kim, J., Waldron, J., Perez-Ordóñez, B., Davis, A. M., Cheng, L., Xu, W., & Irish, J. C. (2013). Outcomes of squamous cell cancer of the oral tongue managed at the princess margaret hospital. *Head and Neck*, 35(5), 632-641. <https://doi.org/10.1002/hed.23001>
- 48.- Greenberg, J. S., Fowler, R., Gomez, J., Mo, V., Roberts, D., el Naggar, A. K., & Myers, J. N. (2003). Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*, 97(6), 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/CNCR.11202>
- 49.- Gupta, T., Kannan, S., Ghosh-Laskar, S., & Agarwal, J. P. (2018). Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional

- two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. En *PLoS ONE* (Vol. 13, Número 7). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200137>
- 50.- Gupta, T., Sinha, S., Ghosh-Laskar, S., Budrukkar, A., Mummudi, N., Swain, M., Phurailatpam, R., Prabhash, K., & Agarwal, J. P. (2020). Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiation Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01666-5>
- 51.- Guyton, A., & Hall, J. (2016). *Compendio de fisiología médica*. Elsevier.
- 52.- Haddad, R. I., Hicks, W. L., Hitchcock, Y. J., Jimeno, A., Leizman, D., Pinto, H. A., Rocco, J. W., Rodriguez, C. P., Schwartz, D., Shah, J. P., Sher, D., St John, M., Jonsson, U., Wang, H., Weinstein, G., Worden, F., Yang Bruce, J., Susan Darlow, N., Lyons, M., ... Gillison, M. L. (2023). *NCCN Guidelines Version 2.2023 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures*. <https://www.nccn.org/home/member->
- 53.- Hakeem, A., Pradhan, S., Kannan, R., & Tubachi, J. (2016). Clinical outcome of surgical treatment of T1-2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue with observation for the neck: Analysis of 176 cases. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 235. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.200331>
- 54.- Herranz González-Botas, J., Vázquez Barro, C., López Amado, M., Martínez Moran, A., & Chao Vieites, J. (2002). Factors affecting local and regional control and survival of carcinomas of the tongue and floor of mouth. *Acta otorrinolaringológica española*, 53(1), 32-38. [https://doi.org/10.1016/s0001-6519\(02\)78278-2](https://doi.org/10.1016/s0001-6519(02)78278-2)

- 55.- Hilly, O., Shkedy, Y., Hod, R., Soudry, E., Mizrahi, A., Hamzany, Y., Bachar, G., & Shpitzer, T. (2013). Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncology*, 49(10), 987-990. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.005>
- 56.- Huang, S., Zhu, Y., Cai, H., Zhang, Y., & Hou, J. (2021). Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. En *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 131, Número 3, pp. 319-328.e1). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.10.026>
- 57.- Hutchison, I. L., Ridout, F., Cheung, S. M. Y., Shah, N., Hardee, P., Surwald, C., Thiruchelvam, J., Cheng, L., Mellor, T. K., Brennan, P. A., Baldwin, A. J., Shaw, R. J., Halfpenny, W., Danford, M., Whitley, S., Smith, G., Bailey, M. W., Woodward, B., Patel, M., ... Hackshaw, A. (2019). Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *British Journal of Cancer*, 121(10), 827-836. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0587-2>
- 58.- Ibrahim, S. A., Ahmed, A. N. A., Elserly, H. A., & Darahem, I. M. H. (2020). Elective neck dissection in T1/T2 oral squamous cell carcinoma with N0 neck: essential or not? A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(6), 1741-1752. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05866-3>
- 59.- Iocca, O., Sollecito, T. P., Alawi, F., Weinstein, G. S., Newman, J. G., de Virgilio, A., di Maio, P., Spriano, G., Pardiñas López, S., & Shanti, R. M. (2020). Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head & Neck*, 42(3), 539-555. <https://doi.org/10.1002/HED.26006>
- 60.- Ivaldi, E., di Mario, D., Paderno, A., Piazza, C., Bossi, P., Iacovelli, N. A., Incandela, F., Locati, L., Fallai, C., & Orlandi, E. (2019). Postoperative radiotherapy (PORT) for early oral cavity cancer (pT1-2,N0-1): A review. En *Critical Reviews in*

- Oncology/Hematology* (Vol. 143, pp. 67-75). Elsevier Ireland Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.08.003>
- 61.- Jilani, O. K., Singh, P., Wernicke, A. G., Kutler, D. I., Kuhel, W., Christos, P., Nori, D., Sabbas, A., Chao, K. S. C., & Parashar, B. (2012). Radiation therapy is well tolerated and produces excellent control rates in elderly patients with locally advanced head and neck cancers. *Journal of Geriatric Oncology*, 3(4), 337-343.
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.05.001>
- 62.- Kamali, A., Gahm, C., Palmgren, B., Marklund, L., Halle, M., & Hammarstedt-Nordenvall, L. (2017). Regional recurrence in early stage I–II oral tongue cancer: a single institutional study and review of the literature. *Acta Oto-Laryngologica*, 137(7), 755-761. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1279751>
- 63.- Kerr, A. R., Warnakulasuriya, S., Mighell, A. J., Dietrich, T., Nasser, M., Rimal, J., Jalil, A., Nagao, T., Fortune, F., Hazarey, V. H., Reichart, P. A., Silverman, S., & Johnson, N. W. (2011). A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Diseases*, 42-57.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01791.x>
- 64.- Keski-Santti, H., Atula, T., Tornwall, J., Koivunen, P., & Makitie, A. (2006). Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncology*, 42(1), 96-101.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.06.018>
- 65.- Kim, D., & Li, R. (2019). Contemporary Treatment of Locally Advanced Oral Cancer. En *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 20, Número 4). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0631-8>
- 66.- Ko, C. A., Fang, K. H., Tsai, M. S., Lee, Y. C., Lai, C. H., Hsu, C. M., Huang, E. I., Chang, G. H., & Tsai, Y. Te. (2022). Prognostic Value of Neutrophil Percentage-to-Albumin

- Ratio in Patients with Oral Cavity Cancer. *Cancers*, 14(19).
<https://doi.org/10.3390/cancers14194892>
- 67.- Kokal, W. A., Neifeld, J. P., Eisert, D., Lipsett, J. A., Lawrence, W., Beatty, J. D., Parker, G. A., Pezner, R. D., Riihimaki, D. U., & Terz, J. J. (1988). Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity larynx, and pharynx: Preliminary report of a prospective randomized trial. *Journal of Surgical Oncology*, 38(2), 71-76. <https://doi.org/10.1002/JSO.2930380202>
- 68.- Kosunen, A., Ropponen, K., Kellokoski, J., Pukkila, M., Virtaniemi, J., Valtonen, H., Kumpulainen, E., Johansson, R., Tammi, R., Tammi, M., Nuutinen, J., & Kosma, V.-M. (2004). Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 40(3), 257-263.
- 69.- Kumar, A., Ghai, S., Mhaske, S., & Singh, R. (2022). Elective Neck Dissection Versus Therapeutic Neck Dissection in Clinically Node-Negative Early Stage Oral Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 21(2), 340-349. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01677-z>
- 70.- Kutler, D. I., Auerbach, A. D., Satagopan, J., Giampietro, P. F., Batish, S. D., Huvos, A. G., Goberdhan, A., Shah, J. P., & Singh, B. (2003). High Incidence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients With Fanconi Anemia. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 129(1), 106-112.
<https://doi.org/10.1001/archotol.129.1.106>
- 71.- Lam, L., Logan, R. M., & Luke, C. (2006). Epidemiological analysis of tongue cancer in South Australia for the 24-year period, 1977-2001. *Australian Dental Journal*, 51(1), 16-22.
- 72.- Lenze, N. R., Farquhar, D. R., Dorismond, C., Sheth, S., Zevallos, J. P., Blumberg, J., Lumley, C., Patel, S., Hackman, T., Weissler, M. C., Yarbrough, W. G., Olshan, A. F., & Zanation, A. M. (2020). Age and risk of recurrence in oral tongue squamous cell

- carcinoma: Systematic review. En *Head and Neck* (Vol. 42, Número 12, pp. 3755-3768). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.26464>
- 73.- León, X., Rigó, A., Farré, N., López, M., García, J., de Juan, J., & Quer, M. (2017). Prognostic significance of extracapsular spread in isolated neck recurrences in head and neck squamous cell carcinoma patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(1), 527-533. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4249-1>
- 74.- Li, J., Liu, S., Li, Z., Han, X., & Que, L. (2021). Prognostic Value of Perineural Invasion in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.683825>
- 75.- Liang, L., Zhang, T., Kong, Q., Liang, J., & Liao, G. (2015). A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck. En *Oral Oncology* (Vol. 51, Número 12, pp. 1076-1081). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.005>
- 76.- Liao, L. J., Hsu, W. L., Wang, C. te, Lo, W. C., & Lai, M. S. (2016a). Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: A diagnostic meta-analysis. *Head & Neck*, 38(4), 628-634. <https://doi.org/10.1002/HED.23945>
- 77.- Liao, L. J., Lo, W. C., Hsu, W. L., Wang, C. te, & Lai, M. S. (2012). Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*, 12(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-236/FIGURES/3>
- 78.- Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J. A., Berger, D. H., & Albo, D. (2009). Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*, 115(15), 3379-3391. <https://doi.org/10.1002/CNCR.24396>

- 79.- López-Abente G, Nuñez O, Pérez Gómez B, Aragonés N, & Pollán M. (2015). *La situación del cáncer en España: Informe 2015*. Instituto Carlos III.
- 80.- Marrow, B., Secreted, S., & Protect, C. (2014). *NIH Public Access*. 71(11), 3831-3840. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4002.BONE>
- 81.- Mascarella, M. A., Mannard, E., Silva, S. D., & Zeitouni, A. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. En *Head and Neck* (Vol. 40, Número 5, pp. 1091-1100). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.25075>
- 82.- Mascitti, M., Togni, L., Caponio, V. C. A., Zhurakivska, K., Bizzoca, M. E., Contaldo, M., Serpico, R., Lo Muzio, L., & Santarelli, A. (2022). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review. En *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 51, Número 1, pp. 1-9). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.03.007>
- 83.- Massano, J., Regateiro, F. S., Januário, G., & Ferreira, A. (2006). Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 102(1), 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.038>
- 84.- Mehanna, H. M., Rattay, T., Smith, J., & McConkey, C. C. (2009). Treatment and follow-up of oral dysplasia - A systematic review and meta-analysis. *Head and Neck*, 31(12), 1600-1609. <https://doi.org/10.1002/hed.21131>
- 85.- Merchant, Y. P., Kudpaje, A., & Rao, V. U. S. (2022). Extent of neck dissection in the N+ neck: Adjudicating a Conundrum! En *Oral Oncology* (Vol. 124). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105441>
- 86.- Mermod, M., Tolstonog, G., Simon, C., & Monnier, Y. (2016). Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis.

- En *Oral Oncology* (Vol. 62, pp. 60-71). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.003>
- 87.- Miranda-Filho, A., & Bray, F. (2020). Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncology*, 102.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104551>
- 88.- Mishra, R. C., Singh, D. N., & Mishra, T. K. (1996). Post-operative radiotherapy in carcinoma of buccal mucosa, a prospective randomized trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 22(5), 502-504. [https://doi.org/10.1016/S0748-7983\(96\)92969-8](https://doi.org/10.1016/S0748-7983(96)92969-8)
- 89.- Mohideen, K., Krithika, C., Jeddy, N., Balakrishnan, T., Bharathi, R., & Sankari, S. (2021). A meta-analysis of oral squamous cell carcinoma in young adults with a comparison to the older group patients (2014-2019). En *Contemporary Clinical Dentistry* (Vol. 12, Número 3, pp. 213-221). Wolters Kluwer Medknow Publications.
https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_466_20
- 90.- Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015a). Cancer of the Oral Cavity. En *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 24, Número 3, pp. 491-508). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- 91.- Myers, J. N., Elkins, T., Roberts, D., & Byers, R. M. (2000). Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 122(1), 44-51.
[https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70142-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70142-2)
- 92.- Nandy, K., Rai, S., Bhatt, S., Puj, K., Rathod, P., & Gangopadhyay, A. (2022). Salvage surgery for recurrent carcinoma of the oral cavity: assessment of prognostic factors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 602-611.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.07.020>

- 93.- Nason, R. W., Anderson, B. J., Gujrathi, D. S., Abdoh, A. A., & Cooke, R. C. (1996). A retrospective comparison of treatment outcome in the posterior and anterior tongue. *American Journal of Surgery*, 172(6), 665-670.
- 94.- Netter, F. (1999). *Atlas de anatomia humana* (6.^a ed.). Elsevier Masson.
- 95.- Omura, K. (2014). Current status of oral cancer treatment strategies: Surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. En *International Journal of Clinical Oncology* (Vol. 19, Número 3, pp. 423-430). Springer Japan. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0689-z>
- 96.- Orts Llorca, F. (1963). *Anatomia Humana: Vol. Tomo I*. Científico Médica.
- 97.- Paderno, A., Morello, R., & Piazza, C. (2018). Tongue carcinoma in young adults: A review of the literature. En *Acta Otorhinolaryngologica Italica* (Vol. 38, Número 3, pp. 175-180). Pacini Editore S.p.A. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1932>
- 98.- Parmar, A., Macluskey, M., Mc Goldrick, N., Conway, D. I., Glenny, A. M., Clarkson, J. E., Worthington, H. v., & Chan, K. K. W. (2021). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2021, Número 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006386.pub4>
- 99.- Perry, B. J., Zammit, A. P., Lewowski, A. W., Bashford, J. J., Dragovic, A. S., Perry, E. J., Hayatbakhsh, R., & Perry, C. F. L. (2015). Sites of Origin of Oral Cavity Cancer in Nonsmokers vs Smokers: Possible Evidence of Dental Trauma Carcinogenesis and Its Importance Compared With Human Papillomavirus. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 141(1), 5-11. <https://doi.org/10.1001/JAMAOTO.2014.2620>
- 100.- Pfister, D. G., Spencer, S., Adelstein, D., Adkins, D., Anzai, Y., Brizel, D. M., Bruce, J. Y., Busse, P. M., Caudell, J. J., Cmelak, A. J., DimitriosColevas, A., Eisele, D. W.,

- Fenton, M., Foote, R. L., Galloway, T., Gillison, M. L., Haddad, R. I., Hicks, W. L., Hitchcock, Y. J., ... Darlow, S. D. (2020). Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(7), 873-898. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2020.0031>
- 101.- Rao, S. V. K., Mejia, G., Roberts-Thomson, K., & Logan, R. (2013). Epidemiology of Oral Cancer in Asia in the Past Decade- An Update (2000-2012). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(10), 5567-5577. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5567>
- 102.- Robbins, K. T., Medina, J. E., Wolfe, G. T., Levine, P. A., Sessions, R. B., & Pruet, C. W. (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 117(6), 601-605.
- 103.- Rodrigo Tapia, J. P., Maseda, E., Maldonado, M., Aldama, P., Puente, M., Llorente, J. L., & Suárez, C. (2004). Eficacia de la radioterapia postoperatoria en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello: resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 55(9), 415-419. [https://doi.org/10.1016/S0001-6519\(04\)78546-5](https://doi.org/10.1016/S0001-6519(04)78546-5)
- 104.- Rodrigues, P. C., Miguel, M. C. C., Bagordakis, E., Fonseca, F. P., de Aquino, S. N., Santos-Silva, A. R., Lopes, M. A., Graner, E., Salo, T., Kowalski, L. P., & Coletta, R. D. (2014). Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(7), 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.01.014>
- 105.- Rouvière Henry, Delmas Vincent, D. A. (2005). *Anatomía Humana Descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. Cabeza y cuello* (11.^a ed.). Elsevier Masson.

- 106.- Sánchez-Gil, A., Soriano, J., Ballesta, A., Vaamonde-Martín, R.-J., Tortosa-Martínez, Garrido-Gallego, S.-M., Expósito-Castro, M.-M., Sánchez-Lucas, M.-J., Montesinos, M.-M., & Chirlaque-López, M.-D. (2022). *Incidencia de cáncer en la Región de Murcia 1983-2018*. <https://sms.carm.es/ricsmur/handle/123456789/9464>
- 107.- Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F., Bielska Lasota, M., Carli, P. M., Faivre, J., Grosclaude, P., Hédelin, G., Matsuda, T., Møller, H., Möller, T., Verdecchia, A., Capocaccia, R., Gatta, G., Micheli, A., Santaquilani, M., Roazzi, P., Lisi, D., Oberaigner, W., ... Steward, J. A. (2003). EURO CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - Results and commentary. *Annals of Oncology*, 14(SUPPL.5). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg754>
- 108.- Schilling, C., Stoeckli, S. J., Haerle, S. K., Broglie, M. A., Huber, G. F., Sorensen, J. A., Bakhodt, V., Krogdahl, A., Von Buchwald, C., Bilde, A., Sebbesen, L. R., Odell, E., Gurney, B., O'Doherty, M., De Bree, R., Bloemena, E., Flach, G. B., Villarreal, P. M., Fresno Forcelledo, M. F., ... McGurk, M. (2015). Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *European Journal of Cancer*, 51(18), 2777-2784. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.023>
- 109.- Schunke, M. (2006). *Prometheus: Texto y atlas de anatomia* (M. Panamericana, Ed.; 2006.^a ed.).
- 110.- Shah, J. P., & Gil, Z. (2009a). Current concepts in management of oral cancer - Surgery. En *Oral Oncology* (Vol. 45, Números 4-5, pp. 394-401). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.017>
- 111.- Shetty, K. S. R., Kurle, V., Greeshma, P., Ganga, V. B., Murthy, S. P., Thammaiah, S. K., Prasad, P. K., Chavan, P., Halkud, R., & Krishnappa, R. (2022). Salvage Surgery in Recurrent Oral Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oral Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.815606>

- 112.- Studer, G., Luetolf, U. M., & Glanzmann, C. (2007). Locoregional failure analysis in head-and-neck cancer patients treated with IMRT. *Strahlentherapie und Onkologie*, 183(8), 417-423. <https://doi.org/10.1007/s00066-007-1663-8>
- 113.- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- 114.- Tagliabue, M., Belloni, P., De Berardinis, R., Gandini, S., Chu, F., Zorzi, S., Fumagalli, C., Santoro, L., Chiocca, S., & Ansarin, M. (2021a). A systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer. En *Cancer Medicine* (Vol. 10, Número 8, pp. 2566-2578). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/cam4.3795>
- 115.- Takácsi-Nagy, Z., Ferenczi, Ö., Major, T., Akiyama, H., Fröhlich, G., Oberna, F., Révész, M., Poósz, M., & Polgár, C. (2022). Results of sole postoperative interstitial, high-dose-rate brachytherapy of T1–2 tongue tumours. *Strahlentherapie und Onkologie*, 198(9), 812-819. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01901-w>
- 116.- Takenaka, Y., Oya, R., Kitamiura, T., Ashida, N., Shimizu, K., Takemura, K., Yamamoto, Y., & Uno, A. (2018). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: A meta-analysis. En *Head and Neck* (Vol. 40, Número 3, pp. 647-655). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hed.24986>
- 117.- Testut, L. (1986). *Compendio de anatomía descriptiva* (A. Latarjet, Ed.; 22.^a ed.). Salvat.
- 118.- Tsai, C. J., Kuo, Y. H., Wu, H. C., Ho, C. H., Chen, Y. C., & Yang, C. C. (2021). Adjuvant radiotherapy significantly increases neck control and survival in early oral cancer patients with solitary nodal involvement: A national cancer registry database analysis. *Cancers*, 13(15). <https://doi.org/10.3390/cancers13153742>

- 119.- Velayos, J. L. (2007). *Anatomía de la cabeza: para odontólogos* (4ª). Editorial Medica Panamericana.
- 120.- Wang, C., Huang, H., Huang, Z., Wang, A., Chen, X., Huang, L., Zhou, X., & Liu, X. (2011). Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 40, 545-551. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01041.x>
- 121.- Warnakulasuriya, S. (2009). Causes of oral cancer - An appraisal of controversies. *British Dental Journal*, 207(10), 471-475. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.1009>
- 122.- Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 36(10), 575-580. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2007.00582.X>
- 123.- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. v., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., & Johnson, N. W. (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. En *Oral Diseases* (Vol. 27, Número 8, pp. 1862-1880). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- 124.- Weiss, M. H., Harrison, L. B., & Isaacs, R. (1994). Use of Decision Analysis in Planning a Management Strategy for the Stage NO Neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 120(7), 699-702. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.1994.01880310005001>
- 125.- Weisz Shabtay, N., & Ronen, O. (2020). Level IV neck dissection as an elective treatment for oral tongue carcinoma—a systematic review and meta-analysis. *Oral*

Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 130(4), 363-372.

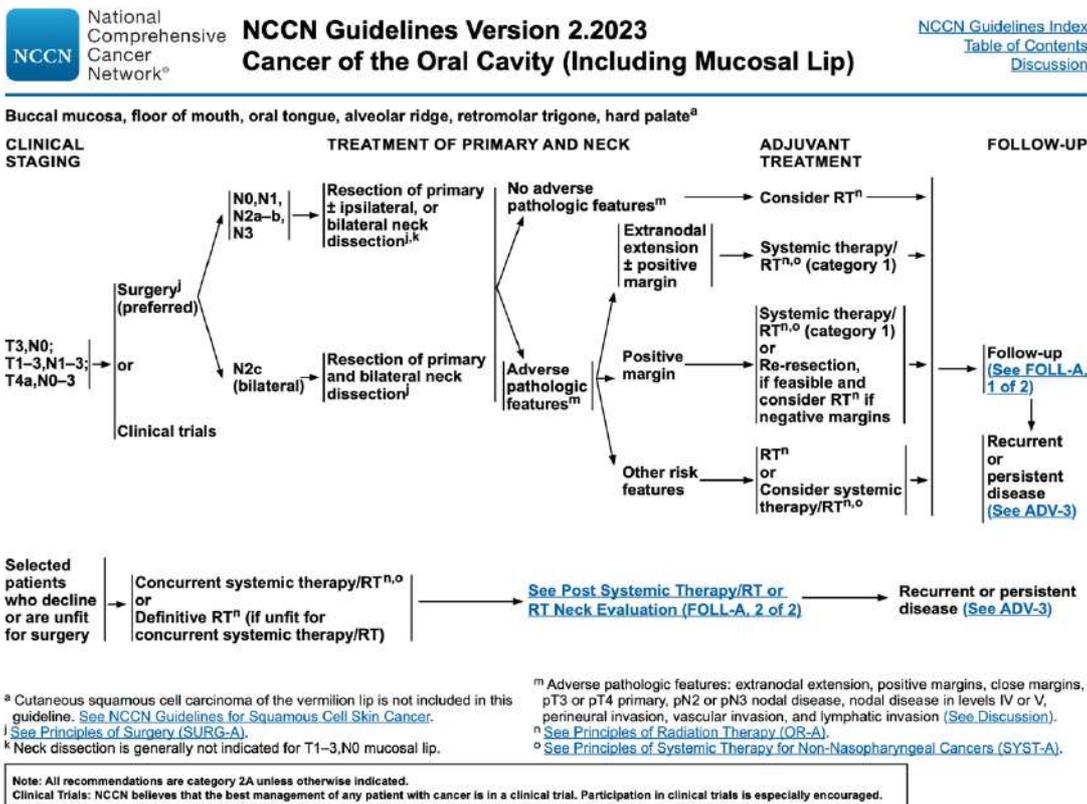
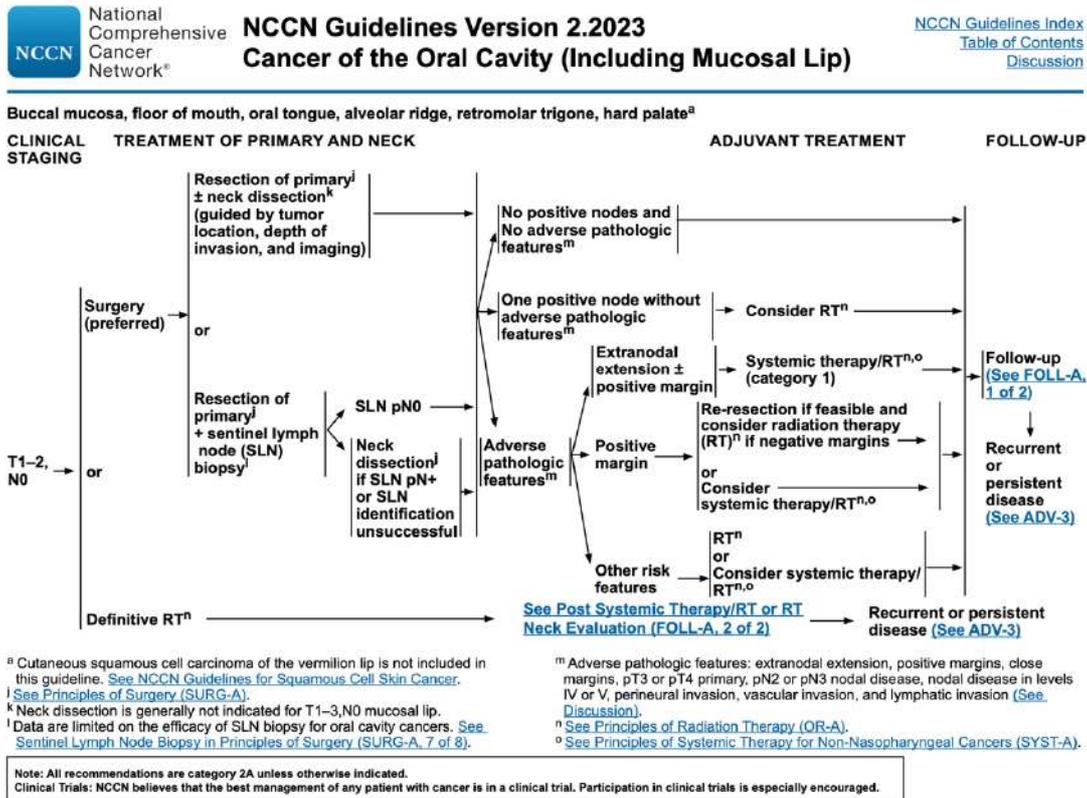
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.04.810>

126.- Young, K., Bulosan, H., Kida, C. C., Bewley, A. F., Abouyared, M., & Birkeland, A. C. (2023). Stratification of surgical margin distances by the millimeter on local recurrence in oral cavity cancer: A systematic review and meta-analysis . *Head & Neck*. <https://doi.org/10.1002/hed.27339>

127.- Zaroni, D. K., Montero, P. H., Migliacci, J. C., Shah, J. P., Wong, R. J., Ganly, I., & Patel, S. G. (2019a). Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncology*, 90, 115-121.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.001>

ANEXO 1. Guía de tratamiento del carcinoma escamoso de cavidad oral. Head and Neck Guidelines versión 2.2023.



ANEXO 2. Guía de estadificación del carcinoma escamoso de cavidad oral. Head and Neck Guidelines versión 2.2023



NCCN Guidelines Version 2.2023 Head and Neck Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Table 1
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)
(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Primary Tumor (T)		Regional Lymph Nodes (N)	
TX	Primary tumor cannot be assessed	Clinical N (cN)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T1	Tumor ≤2 cm with depth of invasion (DOI)* ≤5 mm	N0	No regional lymph node metastasis
T2	Tumor ≤2 cm, with DOI* >5 mm or tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* ≤10 mm	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension ENE(-)
T3	Tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* >10 mm or tumor >4 cm, with DOI* ≤10 mm	N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
T4	Moderately advanced or very advanced local disease	N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
T4a	Moderately advanced local disease Tumor >4 cm, with DOI* >10 mm or tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.	N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery	N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
		N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
		N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
		N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)

*DOI is depth of invasion and *not* tumor thickness.

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

[Continued](#)

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.)



NCCN Guidelines Version 2.2023 Head and Neck Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Table 1 — Continued
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)
(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Regional Lymph Nodes (N)		Distant Metastasis (M)	
Pathological N (pN)		M0	No distant metastasis
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	M1	Distant metastasis
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)	Histologic Grade (G)	
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(-)	GX	Cannot be assessed
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension, and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G1	Well differentiated
N2b	Metastases in multiple ipsilateral node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	G2	Moderately differentiated
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)	G3	Poorly differentiated
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)	Prognostic Stage Groups	
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)	Stage 0	Tis N0 M0
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)	Stage I	T1 N0 M0
		Stage II	T2 N0 M0
		Stage III	T1,T2 N1 M0 T3 N0,N1 M0
		Stage IVA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0 T4a N0,N1,N2 M0
		Stage IVB	Any T N3 M0 T4b Any N M0
		Stage IVC	Any T Any N M1

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

[Continued](#)

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.)

ANEXO 3. Comité de Ética del Hospital Virgen de la Arrixaca



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/11/2021, acta 10/2021 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Pablo Veiga San Román** referida al estudio:

Título: Factores pronósticos en el cáncer de lengua

Código Interno: 2021-11-4-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: 18/9/2021

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se acepta la exención de consentimiento para este estudio.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Pablo Veiga San Román** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de noviembre de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca