

Estudio de los parámetros clínicos e histopatológicos del carcinoma epidermoide de cavidad oral. Implicaciones pronósticas.

González Moles MA*, Rodríguez Archilla A*, Caballero R**, Ruiz Ávila I***,
García-Anllo M****, Bravo I*****.

RESUMEN

Este trabajo pretende valorar la importancia pronóstica de los parámetros clínicos e histopatológicos del cáncer de cavidad oral. 74 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide oral fueron incluidos en el estudio. A cada uno de ellos se le aplicó un protocolo compuesto por: datos de filiación, factores de riesgo y hábitos (cantidad y tiempo de consumo de tabaco y alcohol, factores traumáticos, consumo de drogas), manifestaciones clínicas (enfermedades generales, manifestaciones del tumor, días desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, localización del tumor, aspecto macroscópico, tamaño, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y estadio clínico), parámetros histopatológicos (grado de diferenciación, producción de queratina, pleomorfismo nuclear, número de mitosis, infiltrado inflamatorio y patrón de infiltración tumoral), tratamiento recibido (quirúrgico, radioterapia, quimioterapia), estado del paciente en el momento de la recogida de datos, estado actual en cuanto a recidiva (meses transcurridos hasta la recidiva, situación final del paciente, meses de supervivencia). El 58.1% de los tumores de nuestro estudio se manifestaron como úlceras y un 36.5% como masas exofíticas. El 50% de las lesiones presentaban menos de 2 cm de diámetro mayor en el momento del diagnóstico (T1), un 16.3% de las mismas presentaban metástasis ganglionares y en ningún caso se evidenciaron metástasis a distancia. El 14.9% de la muestra estaba en estadios avanzados (III y IV) en el momento del diagnóstico. El 47.1% de las lesiones mostraron grados moderados o marcados de pleomorfismo nuclear y en el 44.9% de los tumores se evidenciaron más de dos figuras mitóticas por 8 campos de 40 aumentos. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio fue moderado (38.2%) o intenso (48.5%). Se encontró una potente asociación estadística entre el fenómeno de infiltración tumoral en forma de pequeños grupos de células tumorales y una pobre diferenciación tumoral, altos grados de pleomorfismo nuclear y mayor recuento de figuras mitóticas ($p < 0.001$ en todos los casos). Tras el análisis de supervivencia, se comprobó que las variables que influyeron en la misma fueron la localización ($p < 0.001$), el tamaño del tumor primario ($p < 0.001$), la presencia de metástasis ganglionares ($p < 0.001$), el estadio clínico ($p < 0.001$), el grado de diferenciación tumoral ($p < 0.05$), el grado de pleomorfismo nuclear ($p < 0.05$). De todas las variables analizadas, la que más afectó a la supervivencia fue el tamaño del tumor primario en el momento del diagnóstico con un valor de $p < 0.05$.

Palabras Clave: Carcinoma epidermoide oral, clínica, histopatología, pronóstico..

SUMMARY

This study try to analyse the prognostic value of clinical and histopathological parameters of oral squamous cell carcinoma. 74 patients were included in the study. To each one a protocol with the following data: filiation data, risk factors (time and consumption of tobacco and/or alcohol, traumatic factors, drugs abuse), clinical manifestation (systemic diseases, tumor manifestations, days passed since first symptom until diagnosis, tumour site, macroscopic aspect, size, cervical affectation, distant metastasis and clinical stage), histopathological parameters (differentiation grade, keratin pro-

tion, nuclear pleomorfism, mitosis number, inflammatory infiltrate and tumour infiltration pattern), treatment, patient's condition at the moment of data recorded (final situation of patient, survival months) was performed. Ulcerous pattern was seen in a 58.1% of tumours included in our study; a 36.5% of them showed exophitic pattern. 50% of lesions displayed less of 2 cm of major diameter at the moment of diagnosis (T1) and 16.3% of them exhibited cervical affectation. No case of distant metastatis was found. 14.9% of tumours were at III and IV stages. 47.1% of lesions showed moderate or severe grade of nuclear pleomorfism and in a 44.9% of them, more than 2 mitosis were seen. The majority of tumours exhibited a moderate inflammatory infiltrate (38.2%) or a severe inflammatory infiltrate (48.5%). A important statistical association among tumour infiltration in little tumour cell groups and poor tumour differentiation, high grades of nuclear pleomorfism and a high count of mitosis was found ($p < 0.001$ in all cases). Survival analysis showed variables that had influence were: tumour site ($p < 0.001$), tumour size ($p < 0.001$), presence of cervical metastasis ($p < 0.001$), clinical stage ($p < 0.001$), grade of tumour differentiation ($p < 0.05$), and grade of nuclear pleomorfism ($p < 0.05$). Parameter that more affected the survival was tumour size at the moment of diagnosis ($p < 0.05$).

Key Words: Mouth neoplasms, pathology, prognosis.

Aceptado para publicación: Diciembre 1997.

* Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

** Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

*** Médico adjunto de Anatomía Patológica. Hospital General de Jaén.

**** Odontología Integrada Infantil. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

***** Médico adjunto de Urgencias. Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

González Moles MA, Rodríguez Archilla A, Caballero R, Ruiz Ávila I, García-Anllo M, Bravo I. Estudio de los parámetros clínicos e histopatológicos del carcinoma epidermoide de cavidad oral. Implicaciones pronósticas. Av Odontostomatol 1998; 14: 589-610.

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo en la actualidad una enfermedad de origen desconocido, de presentación extraordinariamente frecuente, de consecuencias graves en cuanto a la vida y la calidad de vida y que ocasiona un enorme costo económico sanitario. Estos comentarios genéricos pueden particularizarse al cáncer oral.

En efecto, el cáncer de cavidad oral es un tumor de frecuente presentación representando actualmente el 4% de las neoplasias malignas en el hombre y el 2% en la mujer, cifras similares a las que presentan el melanoma y el cáncer de páncreas (1). En Europa se contabilizan 25.000 casos nuevos cada año, con una incidencia de 3-4 casos por 100.000 habitantes y año. La incidencia por países, según los datos de la OMS, resulta muy dispar ocupando España el tercer lugar con una incidencia de 18,8 casos nuevos por cada 100 000 habitantes y año. Estos datos son demostrativos de la importancia epidemiológica de esta enfermedad en nuestro país y en con-

secuencia, puede asumirse que se trata de un proceso con el que el clínico se encuentra familiarizado.

Por otra parte, la zona anatómica donde se ubica el carcinoma de cavidad oral resulta de muy fácil exploración. Además, es cada vez más habitual que por motivos diversos se realicen exploraciones orales por diferentes profesionales.

Estos argumentos (la frecuencia del cáncer y la accesibilidad del lugar donde asienta) deberían justificar unos excelentes resultados en cuanto a la precocidad del diagnóstico de la lesión y en consecuencia del resultado terapéutico. Sin embargo, en líneas generales esto no es cierto. Así, un número muy alto de estos tumores son diagnosticados en estadios avanzados y requieren por tanto tratamientos agresivos que conllevan una alta tasa de mortalidad y alteran notablemente la calidad de vida futura del paciente.

Los resultados poco satisfactorios obtenidos en general

al enfrentar el problema del cáncer oral no deben ser atribuidos con exclusividad a un retraso de su diagnóstico. Por el contrario, algunos tumores se presentan con formas especialmente agresivas y en otros casos, lesiones que en apariencia deberían comportarse bien desde el punto de vista pronóstico, evolucionan inesperadamente mal. Se asume por tanto, que en alguna medida la evolución y el resultado del tratamiento pueden depender de múltiples factores, muchos de ellos desconocidos para nosotros y en consecuencia imprevisibles.

De lo dicho anteriormente se deduce que en numerosos pacientes con cáncer oral resulta difícil realizar una previsión realista del comportamiento evolutivo y el pronóstico tumoral. Esto, junto con el tratamiento, constituye uno de los grandes esfuerzos de la investigación actual en el cáncer y en torno a ello gira el planteamiento general de los objetivos del presente trabajo de investigación.

El conocimiento, lo más preciso posible, del pronóstico tumoral tendría como ventaja fundamental el ajuste individualizado de los procedimientos terapéuticos a cada paciente concreto y, como consecuencia, el descenso de los excesos terapéuticos hipotéticamente injustificados así como del coste económico que ellos acarrearán.

Clásicamente, para la realización de una previsión pronóstica tumoral se han utilizado parámetros clínicos e histopatológicos analizados a través de la realización de estudios de supervivencia.

Entre los aspectos clínicos que pueden afectar la supervivencia del paciente con cáncer se encuentran fundamentalmente los siguientes: localización del tumor, tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, afectación de ganglios linfáticos, existencia de metástasis a distancia y estadio tumoral según la clasificación TNM.

Los fenómenos histopatológicos que se relacionan con la conducta biológica del cáncer oral son fundamentalmente el grado de diferenciación tumoral, la capacidad de producción de queratina de la neoplasia, la frecuencia de figuras mitóticas, la intensidad de las anomalías nucleares, la intensidad del infiltrado inflamatorio peritumoral y la forma o el aspecto histopatológico de los conglomerados celulares que avanzan invadiendo estructuras adyacentes.

Como consecuencia de la alta tasa de mortalidad que aun conlleva el cáncer de cavidad oral (aproximadamente el 50% a los 5 años) uno de los aspectos más interesantes en el estudio de este tipo de neoplasias es la realización de una valoración pronóstica. Como consecuencia de todo lo comentado anteriormente el objetivo del presente trabajo ha sido valorar la importancia pronóstica de los parámetros clínicos e histopatológicos en el cáncer de cavidad oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes estudiados

Para la realización del presente trabajo de investigación se han estudiado 74 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide de cavidad oral.

Selección y descripción de la muestra

Los 74 enfermos con carcinoma epidermoide de cavidad oral incluidos en la muestra han sido pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico Universitario de Granada.

Todos ellos han sido tratados siguiendo el protocolo de trabajo y las directrices marcadas por el comité oncológico del citado hospital.

Con objeto de que la elección de la muestra no sesgara los resultados se escogieron al azar de un listado de historias clínicas 50 pacientes con carcinoma labial y 50 pacientes con carcinoma de cavidad oral que fueron diagnosticados y tratados con anterioridad a 1992.

Los criterios de inclusión que debían cumplir los pacientes para ser incluidos en el estudio fueron los siguientes:

1. Pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide de cavidad oral.
2. Pacientes que finalizaron el tratamiento inicial antes del año 1992.
3. Pacientes de los que se disponía de historia clínica y de bloque parafinado de su pieza operatoria del tumor primario.

Los criterios de exclusión del estudio han sido los siguientes:

1. Pérdida del seguimiento del paciente en los tres meses anteriores a la recogida de los datos.
2. Falta de datos referentes al TNM, estadio tumoral y/o localización.
3. No disposición del bloque parafinado del tumor.

De los 100 pacientes seleccionados en un principio, 26 quedaron excluidos por alguno de los criterios mencionados anteriormente, por lo que se dispone de información correspondiente a 74 pacientes.

Datos recogidos

A continuación se expone el protocolo de recogida de datos de los pacientes con cáncer oral.

a) Datos de filiación

Nombre y apellidos; edad; N° de historia/N° de bloque; sexo.

b) Factores de riesgo y hábitos

Consumo de tabaco; cantidad de tabaco; tiempo de consumo de tabaco; consumo de alcohol; cantidad de alcohol; tiempo de consumo de alcohol; factores traumáticos; consumo de drogas.

c) Manifestaciones clínicas

Enfermedades generales; manifestaciones generales del tumor; días desde el primer síntoma hasta el diagnóstico; localización del tumor; aspecto macroscópico; tamaño del tumor primario; metástasis ganglionares; metástasis a distancia; estadio clínico.

d) Parámetros histológicos

Grado de diferenciación; producción de queratina; pleomorfismo nuclear; número de mitosis; infiltrado infla-

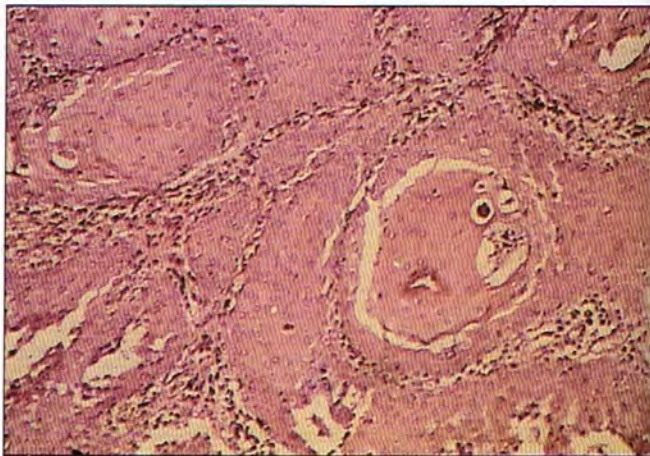


Fig. 1.- Carcinoma epidermoide con abundante producción de queratina (H&E 40x).

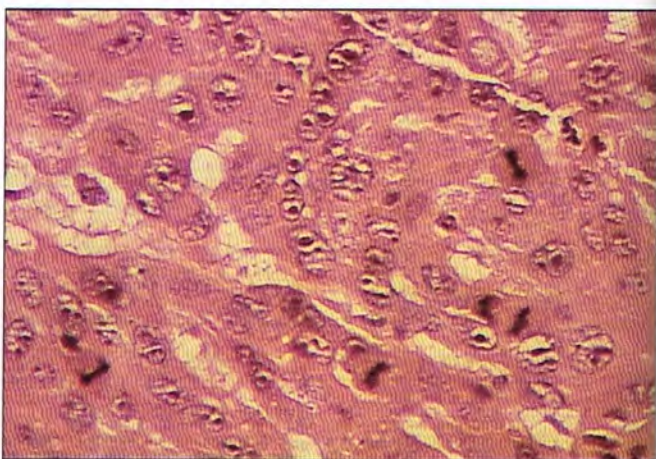


Fig. 2.- Carcinoma epidermoide con abundantes figuras mitóticas. (H&E 40x).



Fig. 3.- Carcinoma epidermoide que invade en forma de masas sólidas de células tumorales. (H&E 40x).

Tabla 1. Categorización de las potenciales variables predictoras de la mortalidad.

<i>Variable</i>	<i>Categorías</i>
Edad (años)	Hasta 59 años Desde 60 años
Sexo	Varón Mujer
Consumo de tabaco	No Sí
Consumo de alcohol	No Sí
Localización primaria	Otras Labio inferior
Tamaño del tumor primario (T)	T1/T2 T3/T4
Metástasis ganglionares (N)	No Sí
Estadio clínico	I II/III/IV
Grado de diferenciación	CEBD CEMD/CEPD
Producción de queratina	Mínima/Moderada Intensa
Pleomorfismo nuclear	Grado I (bajo) Grado II (moderado)/Grado III (marcado)
Número de mitosis	0-5/8 campos/40x >5/8 campos/40x
Infiltrado inflamatorio	Leve/Moderado Intenso
Patrón de infiltración tumoral	Sólido Cordonal/Pequeños grupos

matorio; patrón de infiltración tumoral.

e) Tratamiento recibido

Quirúrgico; radioterapia; quimioterapia.

f) Estado del paciente en el momento de la recogida de datos

g) Estado actual en cuanto a recidiva

Meses transcurridos hasta la recidiva; situación final del

paciente; meses de supervivencia.

En cada paciente se ha dispuesto de su historia clínica hospitalaria, así como del bloque parafinado correspondiente a la pieza operatoria del tumor primario. La obtención de datos de las historias clínicas ha sido realizada siempre por el mismo observador. Los datos histopatológicos han sido valorados siempre por un mismo especialista en anatomía patológica, tras el correspondiente procedimiento de laboratorio y estudio microscópico.

La edad del paciente es la correspondiente al momento de su primera consulta, se ha recogido en años (variable cuantitativa).



Tabla 2. Datos de filiación (n=74).

<i>Variable</i>	<i>Distribución</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Edad (años)	$\bar{x} = 62.4, DE = 11.7$ Mínimo=40, Máximo=85		
Sexo	Varón	68	(91.9%)
	Mujer	6	(8.1%)
¿Quién remite al paciente? ^a	Médico cabecera	8	(11.4%)
	Especialista asociado	4	(5.7%)
	Especialista no asociado	1	(1.4%)
	A petición propia	57	(81.4%)

\bar{x} : media aritmética; DE: desviación estándar; a: desconocido en 4.

El número de bloque es el que figura en el informe histopatológico de la pieza operatoria de cada paciente (este informe siempre se encuentra adjunto en la historia).

El hábito tabáquico se ha recogido a partir de la historia clínica (dato que por norma general aparece en la historia como número de paquetes de cigarrillos consumidos diariamente, así como por los años de consumo). No ha sido necesario contabilizar otros tipos de consumo puesto que en ningún caso se detectaron.

El hábito alcohólico se ha recogido igualmente de las historias clínicas (habitualmente la intensidad se refleja como leve, moderada o severa). No obstante, no se utiliza ningún dato objetivo de cuantificación, tratándose por tanto de una apreciación subjetiva del médico historiador.

El parámetro factores traumáticos se ha recogido como "sí" en los pacientes que hacían referencia a "roce o molestias", bien causado por un diente en mal estado o por una prótesis dentaria, siempre que la molestia fuera referida a la localización del tumor primario, así como en aquellos casos en los que el médico explorador recogía este dato en el apartado de exploración de la historia

clínica (variable dicotómica).

El consumo de drogas (variable dicotómica) se ha recogido como "sí" en los casos en los que figurase en la historia clínica el consumo de drogas tanto esporádico como habitual.

Los datos concernientes a las manifestaciones generales han sido recogidos a partir de la historia clínica. Para el presente estudio sólo se han considerado aquellos procesos patológicos que pudieran haber influido en el curso de la enfermedad neoplásica o bien haber modificado la actitud terapéutica a seguir (enfermedades cardiorrespiratorias, endocrinológicas, digestivas, hematológicas, renales y neurológicas). Han sido consignadas como variables dicotómicas asignándole la categoría "sí" en caso de que apareciera alguna/s de ellas.

El parámetro que recoge el intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico de la enfermedad oncológica ha sido reflejado en días (variable cuantitativa). Se ha asumido que el momento del diagnóstico coincide con la primera visita, ya que como norma general se realiza la biopsia diagnóstica el mismo día en que los pacientes son examinados por primera vez.

Tabla 3. Factores de riesgo y hábitos (n=74)

<i>Variable</i>	<i>Distribución</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Consumo de tabaco ^a	No	16	(27.1%)
	Si	43	(72.9%)
Cantidad de tabaco ^a	No fumador	16	(27.1%)
	<20 cig/día	19	(32.2%)
	20-40 cig/día	15	(25.4%)
	>40 cig/día	9	(15.3%)
Tiempo de tabaco (años) ^b	X = 29.5, DE=23.5		
Consumo de alcohol ^c	No	27	(50.9%)
	Sí	26	(49.1%)
Cantidad de alcohol ^c	No bebedor	27	(50.9%)
	Leve	8	(15.1%)
	Moderado	9	(17.0%)
	Severo	9	(17.0%)
Factores traumáticos ^d	No	46	(79.3%)
	Sí	12	(20.7%)

X : media aritmética; DE: desviación estándar; a: desconocido en 15; b: desconocido en 20; c: falta en 21; d: desconocido en 16.

En las manifestaciones generales (variable dicotómica) se han considerado como positivos ("sí") cuando se refirieron en la primera visita alguno/s de los siguientes síntomas o signos: pérdida de peso, fiebre, malestar general, astenia y/o anorexia.

El aspecto macroscópico se ha considerado como variable categórica con las posibilidades exofítico, endofítico y ulcerado.

Los parámetros que conforman el sistema de clasificación TNM se tomaron de acuerdo con la nomenclatura

de la UICC de 1989 (2). Desde este punto de vista, el valor "T" y "N" se han considerado como variables ordinales, y el valor "M" como variable dicotómica. El estadio clínico se ha considerado como variable ordinal.

El grado de diferenciación tumoral se ha clasificado como variable ordinal, recogiendo como carcinoma epidermoide bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado, según el informe del especialista en anatomía patológica.

La producción de queratina se ha valorado como varia-

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de los tumores estudiados (n=74).

<i>Variable</i>	<i>Distribución</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Enfermedades generales ^a	No	57	(95.0%)
	Sí	3	(5.0%)
Manifestaciones generales ^b	No	44	(61.1%)
	Sí	28	(38.9%)
Localización del tumor primario	Base lengua	9	(12.2%)
	Borde lateral	7	(9.5%)
	Suelo	4	(5.4%)
	Retrocomisura	1	(1.4%)
	Labio inferior	45	(60.8%)
	Labio superior	3	(4.1%)
	Comisura	2 (2.7%)	
	Paladar	1	(1.4%)
Aspecto macroscópico ^a	Base de lengua y laringe	2	(2.7%)
	Exofítico	27	(36.5%)
	Endofítico	1	(1.4%)
	Ulcerado	43	(58.1%)
Tamaño del tumor primario (T)	Verrucoso	3	(4.1%)
	T1	37	(50.0%)
	T2	14	(18.9%)
	T3	8	(10.8%)
Metástasis ganglionares (N)	T4	15	(20.3%)
	NO	62	(83.8%)
	N1	6	(8.1%)
	N2 ^a	3	(4.1%)
Metástasis a distancia	N2 ^b	3	(4.1%)
	M0	74	(100%)
Estadio clínico	M1	0	(0%)
	I40	(54.1%)	
	I	23	(31.1%)
	III	10	(13.5%)
	IV	1	(1.4%)

X: media aritmética; DE: desviación estándar; a: desconocido en 14; b: desconocido en 2

ble ordinal según los criterios previos de Millian y col. (3) en: ausente (0 perlas córneas por campo de 4 aumentos), mínima (1 perla córnea por campo de 4 aumentos), moderada (2 perlas por campo de 4 aumentos) o intensa (3 o más perlas córneas por campo de 4 aumentos).

El grado de pleomorfismo nuclear se ha dividido, como variable ordinal, en tres grados (4): grado I (75% o más de núcleos maduros), grado II (25-75% de núcleos

maduros) y grado III (<25% de núcleos maduros).

El número de mitosis se valoró, como variable ordinal, según la siguiente escala (4): leve(0-1 mitosis/8 campos/40x), moderado(2-5/8 campos /40x) e intenso(>5/8 campos/40x).

La intensidad del infiltrado inflamatorio (respuesta inflamatoria del huésped) se ha valorado en función de

Tabla 5. Tratamiento en los 74 tumores.

<i>Tipo</i>	<i>Distribución</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Quirúrgico	No	6	(8.1%)
	Tumorectomía	50	(67.6%)
	Tumorectomía + VCF/R	18	(24.3%)
Radioterapia	No	64	(86.5%)
	Asociada	10	(13.5%)
Quimioterapia	No	62	(83.8%)
	Sola	1	(1.4%)
	Asociada	62	(14.9%)

VCF: Vaciamiento cervical funcional. /R: Vaciamiento cervical radical

la apreciación personal del patólogo como leve, moderado o severo (escala ordinal).

El patrón de infiltración tumoral se ha expresado, en escala ordinal, según el criterio de Crissman y Zarbo (4), en: sólido (las células neoplásicas infiltran forman-

do masas sólidas), cordonal (las células neoplásicas infiltran formando masa o cordones gruesos), pequeños grupos de células tumorales y células disociadas.

El tratamiento recibido se consignó con tres variables dicotómicas diferentes: tratamiento quirúrgico (tume-

Tabla 6. Parámetros histológicos de los 74 tumores.

<i>Variable</i>	<i>Distribución</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Grado de diferenciación ^a	CEBD	34	(49.3%)
	CEMD	27	(39.1%)
	CEPD	8	(11.6%)
Producción de queratina ^a	Mínima	9	(13.0%)
	Moderada	21	(30.4%)
	Intensa	39	(56.5%)
Pleomorfismo nuclear ^b	Grado I (bajo)	36	(52.9%)
	Grado II (moderado)	22	(32.4%)
	Grado III (marcado)	10	(14.7%)
Nº de mitosis ^a	0-1/8 campos/40x	38	(55.1%)
	2-5/8 campos/40x	13	(18.8%)
	>5/8 campos/40x	18	(26.1%)
Infiltrado inflamatorio ^b	Leve	9	(13.2%)
	Moderado	26	(48.5%)
	Intenso	33	(48.5%)
Patrón de infiltración tumoral ^b	Sólido	30	(44.1%)
	Cordonal	25	(36.8%)
	Pequeños grupos de células tumorales	13	(19.1%)

a: desconocido en 5; b: desconocido en 6. CEBD: Carcinoma epidermoide bien diferenciado; CEMD: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado; CEPD: Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

Tabla 7. Asociación entre los factores de riesgo en 74 cánceres orales

Variable*		Variable*				
		Edad	Sexo	Tabaco (cig./día)	Tabaco (años)	Alcohol (cantidad)
Sexo	n	71				
	r _S	0.20				
	p	0.094				
Tabaco (cig./día)	n	58	59			
	r _S	-0.07	-0.55			
	p	0.606	<0.001			
Tabaco (años)	n	54	54	54		
	r _S	0.42	-0.44	0.80		
	p	<0.01	<0.01	<0.001		
Alcohol (cantidad)	n	52	53	53	49	
	r _S	0.03	-0.33	0.40	0.37	
	p	0.839	<0.05	<0.01	<0.05	
Factores traumáticos	n	57	58	54	49	52
	r _S	-0.01	0.11	-0.04	-0.12	-0.01
	p	0.985	0.428	0.756	0.417	0.980

*: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas anteriores. n: tamaño muestral, r_S: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación.

rectomía sola o tumerectomía + VCF/R), radioterapia (no/sí) y quimioterapia (no/sí).

El estado actual en cuanto a la recidiva se ha recogido como variable dicotómica correspondiente a la última fecha de visita del paciente, como remisión completa o recidiva. Los meses transcurridos hasta la recidiva se considera variable cuantitativa y se calcula como la diferencia entre la fecha en la que se diagnostica la recidiva y la primera visita del paciente.

La situación final del paciente se ha considerado variable categórica con las siguientes posibilidades: no evidencia de recidiva, no evidencia de enfermedad con recidiva controlada, viven con la enfermedad y muerte por cáncer oral. Desde la perspectiva del análisis de supervivencia, las tres primeras posibilidades se consideran como supervivencia y la última como muerte. Los meses de supervivencia se consideran variable cuantitativa y se calculan, en los casos de supervivencia como la diferencia entre la fecha de la última visita y la primera visita del paciente, y como la diferencia entre la fecha de la muerte y la primera visita del paciente en los

casos de muerte por cáncer oral.

Métodos de laboratorio

En todos los bloques parafinados correspondientes a pacientes con cáncer oral se realizó un estudio histopatológico convencional mediante tinción de los cortes con hematoxilina-eosina.

Método estadístico

a) Estadística descriptiva

Media aritmética, desviación estándar y porcentajes.

b) Estadística analítica

- Test chi-cuadrado para comparación de varias distribuciones independientes cualitativas. En tablas 2 x 2 se utiliza corrección de Yates, y cuando alguna de las cantidades esperadas es inferior a 5, se utiliza el

Tabla 8. Asociación entre parámetros clínicos en 74 cánceres orales.

Variable*	Variable*			
	Tiempo síntoma-diagnóstico	Tamaño (T)	Metástasis ganglionares (N)	
Tamaño (T)	n	68		
	r _s	-0.25		
	p	0.036		
Metástasis ganglionares (N)	n	68	74	
	r _s	0.39	0.51	
	p	<0.01	<0.001	
Estadio clínico	n	68	74	74
	r	-0.36	0.89	0.68
	p	<0.01	<0.001	<0.001

*: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas anteriores. n: tamaño muestral, r_s: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación

test exacto de Fischer bilateral.

- Coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Se ha utilizado entre variables cuantitativas, ordinales y/o dicotómicas.
- Análisis de supervivencia por el método actuarial (5). Utiliza como variable dependiente el tiempo de supervivencia (tiempo hasta la muerte por la enfermedad) cuando hay sujetos en los que no se conoce el tiempo completo hasta el suceso terminal, debido a que en el último contacto con el paciente aún éste no se había desarrollado (sujetos con tiempos incompletos). Se calcula porcentaje acumulado de supervivencia a cada año de seguimiento (con error estándar). Se investigó la asociación de distintas variables, dicotomizadas según criterios clínicos y científicos por el autor, con la mortalidad, mediante el test de Lee-Desu. Un listado de la recodificación de potenciales variables asociadas con la mortalidad se recoge en la Tabla 1.

La posibilidad de confusión o de interacción se investigó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (6). Se forzó la variable localización primaria del tumor (labio inferior y otras), dada su conocida influencia en la mortalidad. El resto de variables (tabla 1) fueron dicotomizadas siguiendo el método parcial, y se incluyeron en el modelo según su significación estadística ($p < 0.05$, de acuerdo con el ratio de la verosimilitud). Se investigó también la interacción tamaño tumoral x localización.

Los datos fueron tratados con el programa SPSS para Windows, versión 6.01 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) (7).

RESULTADOS

Descripción de los pacientes

De los 74 pacientes analizados el 91.9 % eran varones y

Tabla 9.- Distribución de los factores de riesgo y clínicos según la localización del tumor, en 74 cánceres orales.

Variable	Localización								
	Base de lengua	Borde lat. leng.	Suelo boca	Retrocomisura	Labio inferior	Labio superior	Comisura	Paladar	Base y laringe
n	9	7	4	1	45	3	2	1	2
Sexo									
Varones	9	5	4	0	44	2	1	1	2
Mujeres	0	2	0	1	1	1	1	0	0
Tamaño del tumor primario (T)									
T1	0	0	0	0	34	2	1	0	0
T2	2	2	1	0	8	1	0	0	0
T3	3	2	1	1	1	0	0	0	0
T4	4	3	2	0	2	0	1	1	2
Metástasis ganglionares (N)									
N0	5	4	2	1	44	3	1	0	1
N1	1	2	1	0	1	0	0	1	0
N2a	1	1	0	0	0	0	0	0	1
N2b	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Estadio clínico									
I	0	0	0	0	37	2	1	0	0
II	5	4	2	0	8	1	1	0	1
III	4	3	1	0	0	0	0	1	1
IV	0	0	1	0	0	0	0	0	0

el 8.1% hembras, con edades comprendidas entre 40 y 85 años y una edad media de 62 años (tabla 2).

Factores de riesgo y hábitos

El 72.9 % de los pacientes de la muestra eran fumadores con un tiempo medio de consumo de 29.5 años. Así mismo, casi la mitad de los enfermos consumían alcohol, mientras que el 20.7 % referían en su historia clínica haber estado sometidos a factores traumáticos en la zona donde asentaba la neoplasia (tabla 3).

Resultados clínicos

La tabla 4 expone los resultados clínicos obtenidos en el presente estudio. Pudimos comprobar que la mayoría de

los pacientes no padecían enfermedades generales, mientras que el 38.9% de los casos presentaron manifestaciones generales atribuibles al tumor en el momento de diagnóstico. El 60.8% de las lesiones se localizaron en el labio inferior, el 4.1% en el labio superior, mientras que el resto de las lesiones estaban localizadas en el interior de la cavidad oral. De este último grupo, lo más habitual, fue encontrar tumores que afectaran a algún territorio lingual. Casi todos los tumores de nuestro estudio se manifestaron como masas exofíticas o úlceras (36.5% y 58.1% respectivamente). La mitad de las lesiones presentaban menos de 2 cm de diámetro mayor en el momento del diagnóstico, la aparición de metástasis ganglionares fue poco frecuente (16.3%) y en ningún caso se evidenciaron metástasis a distancia. El 14.9% de la muestra estaba en estadios avanzados (III y IV) en el momento del diagnóstico. En la tabla 5 quedan reflejados los procedimientos terapéuticos

Tabla 10.-Asociación entre los parámetros histopatológicos en los 74 cánceres orales.

Variable*		Diferenciación	Queratinización	Pleomorfismo nuclear	Nº mitosis	Infiltrado inflamatorio	Patrón de infiltración
Queratinización	n	69					
	rs	-0.48					
	p	<0.001					
Pleomorfismo nuclear	n	68	68				
	rs	0.86	-0.27				
	p	<0.001	<0.05				
Nº mitosis	n	69	69	68			
	rs	0.51	0.736	<0.001			
	p	<0.001	0.736	<0.001			
Infiltrado inflamatorio	n	68	68	67	68		
	rs	-0.09	0.32	0.01	0.22		
	p	0.462	<0.01	0.987	0.072		
Patrón de infiltración	n	68	68	67	68	68	
	rs	0.74	-0.25	0.66	0.48	0.05	
	p	<0.001	<0.05	<0.001	<0.001	0.710	

*: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas previas. n: tamaño muestral, rs: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación.

empleados en los pacientes analizados. Destaca el hecho de que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico en forma de tumorectomía exclusiva (67.6%) o tumorectomía y vaciamiento ganglionar cervical funcional o radical (24.3%).

Resultados del estudio histopatológico

En el presente estudio se pudo comprobar que la mayoría de los tumores eran bien o moderadamente diferenciados y producían cantidades intensas o moderadas de queratina (figura 1). El 47.1% de las lesiones mostraron grados moderados o marcados de pleomorfismo nuclear y en el 44.9% de los tumores se evidenciaron más de dos figuras mitóticas (figura 2) por 8 campos de 40 aumentos. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso y la infiltración de los tejidos adyacentes se realizó, también en porcentajes elevados en forma de masas sólidas (figura 3) o cordones de células neoplásicas (tabla 6).

Análisis de las asociaciones entre parámetros clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos

La tabla 7 pone de manifiesto la mayor frecuencia de grandes fumadores, tanto en cantidad como en tiempo de consumo, entre los varones ($p < 0.001$ y $p < 0.01$). La cantidad de alcohol consumida fue también mayor entre los varones ($p < 0.05$) y entre los fumadores de mayores cantidades de tabaco y de más tiempo de duración ($p < 0.01$ y $p < 0.05$ respectivamente).

Cuanto más prolongado fue el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, mayor fue el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico ($p < 0.05$), más frecuente la aparición de metástasis ganglionares ($p < 0.01$) y más avanzado el estadio clínico ($p < 0.01$). El mayor tamaño tumoral en el momento del diagnóstico se relacionó también con una mayor frecuencia de aparición de metástasis ganglionares y con un mayor estadio clínico ($p < 0.001$). Por último, la aparición de metástasis ganglionares se relacionó estadísticamente con el diagnóstico de tumores en estadios clínicos superiores ($p < 0.01$) (tabla 8).

Tabla 11. Asociación entre factores de riesgo de cáncer oral y parámetros clínicos en 74 cánceres orales.

Factores de riesgo ^a	Parámetros clínicos ^a				
	Tiempo síntoma-diagnóstico	Tamaño (T)	Metástasis ganglionares (N)	Estadio Clínico	
Edad (años)	n	67	71	71	71
	r _s	0.04	0.02	-0.10	0.02
	p	0.775	0.866	0.408	0.847
Sexo	n	68	74	74	74
	r _s	0.08	0.15	-0.13	0.14
	p	0.491	0.194	0.269	0.224
Tabaco (cig./día)	n	58	59	59	59
	r _s	-0.15	0.21	0.17	0.13
	p	0.257	0.116	0.202	0.342
Tabaco (años)	n	53	54	54	54
	r _s	0.08	-0.05	0.03	-0.09
	p	0.580	0.729	0.823	0.502
Alcohol (cantidad)	n	53	53	53	53
	r _s	-0.24	0.43	0.39	0.42
	p	0.083	<0.005	<0.005	<0.005
Factores traumáticos 58	n	58	58	58	58
	r _s	0.02	0.07	-0.01	0.14
	p	0.856	0.622	0.931	0.296

a: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas descriptivas de resultados. n: tamaño muestral, r_s: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación.

En la tabla 9 aparece la distribución de los tumores según el tamaño, la aparición de metástasis ganglionares y el estadio clínico en función de la localización de la neoplasia. Es importante señalar que los tumores labiales no se encontraron en estadios clínicos avanzados (III y IV) en ningún caso. Entre otros datos que también figuran en la tabla destaca la potente asociación estadística entre el fenómeno de infiltración tumoral en forma de pequeños grupos de células tumorales y una pobre diferenciación tumoral, altos grados de pleomorfismo nuclear y mayor recuento de figuras mitóticas ($p < 0.001$ en todos los casos) (tabla 10).

En el estudio de la asociación existente entre los factores de riesgo y algunos parámetros clínicos de la neoplasia se evidenció un mayor tamaño tumoral, mayor frecuencia de metástasis ganglionares y un estadio clínico más avanzados en aquellos tumores que aparecie-

ron en bebedores severos ($p < 0.05$ en todos los casos) (tabla 11). Así mismo, la asociación entre los factores de riesgo y los parámetros histopatológicos estudiados (tabla 12) demostró que aquellos pacientes que consumían mayores cantidades de tabaco presentaban tumores más indiferenciados ($p < 0.05$), con un mayor grado de pleomorfismo nuclear ($p < 0.01$) y mayor número de mitosis ($p < 0.05$), así como patrones de infiltración en forma de pequeños grupos de células neoplásicas ($p < 0.05$). En la misma tabla se observa que los pacientes consumidores de grandes cantidades del alcohol desarrollaron con más frecuencia tumores indiferenciados, poco queratinizados y con núcleos pleomórficos ($p < 0.05$), encontrándose también en estos casos un elevado número de mitosis ($p < 0.001$).

La asociación estadística entre determinados parámetros clínicos e histopatológicos de la neoplasia queda refle-

Tabla 12. Asociación entre factores de riesgo y parámetros histopatológicos en 74 cánceres orales.

Parámetros histopatológicos		Factores de riesgo ^a					Factores
		Edad (cig./día)	Sexo (años)	Tabaco (cantidad)	Tabaco traumáticos	Alcohol	
Diferenciación	n	66	69	55	50	50	55
	r _s	0.17	0.05	0.30	0.20	0.33	0.05
	p	0.160	0.692	<0.05	0.164	<0.05	0.694
Queratinización	n	66	69	55	50	50	55
	r _s	-0.12	0.04	-0.10	0.01	-0.33	0.15
	p	0.357	0.722	0.484	0.992	<0.05	0.265
Pleomorfismo nuclear	n	65	68	55	50	50	55
	r _s	0.01	-0.03	0.37	0.16	0.35	0.13
	p	0.938	0.831	<0.01	0.276	<0.05	0.337
Nº mitosis	n	66	69	55	50	50	55
	r _s	-0.06	-0.29	0.30	0.20	0.46	0.06
	p	0.646	<0.05	<0.05	0.158	<0.001	0.688
Infiltrado inflamatorio	n	65	68	54	49	49	54
	r _s	-0.17	-0.23	-0.06	0.12	-0.18	-0.04
	p	0.177	0.065	0.670	0.424	0.218	0.800
Patrón de infiltración	n	65	68	54	49	49	54
	r _s	0.10	-0.04	0.43	0.23	0.23	0.17
	p	0.409	0.772	<0.005	0.111	0.119	0.214

a: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas descriptivas previas. n: tamaño muestral, r_s: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación.

jada en la tabla 13. Los tumores de mayor tamaño se asociaron a un menor grado de diferenciación, mayor

pleomorfismo nuclear y patrones de infiltración más agresivos (p<0.05). Llama la atención que la presencia

Tabla 13. Asociación entre parámetros histopatológicos y parámetros clínicos en 74 cánceres orales.

Parámetros histopatológicos ^a		Parámetros clínicos ^a			
		Tiempo síntoma-diagnóstico	Tamaño (T)	Metástasis ganglionares (N)	Estadio clínico
Diferenciación	n	64	69	69	69
	r _s	-0.17	0.29	0.16	0.25
	p	0.176	<0.05	0.193	<0.05
Queratinización	n	64	69	69	69
	r _s	0.24	-0.03	-0.04	-0.01
	p	0.057	0.806	0.727	0.960
Pleomorfismo nuclear	n	63	68	68	68
	r _s	-0.16	0.31	0.12	0.26
	p	0.224	<0.05	0.316	<0.05
Nº mitosis	n	64	69	69	69
	r _s	-0.11	0.20	0.12	0.20
	p	0.399	0.100	0.334	0.100
Infiltrado inflamatorio	n	63	68	68	68
	r _s	0.34	-0.18	-0.10	-0.19
	p	<0.01	0.131	0.406	0.122
Patrón de infiltración	n	63	68	68	68
	r _s	-0.11	0.25	0.07	0.23
	p	0.388	<0.05	0.558	0.055

a: La codificación (ordinal) de las categorías de cada variable corresponde al orden expresado en las tablas descriptivas previas. n: tamaño muestral, r_s: correlación no paramétrica de Spearman, p: nivel de significación.

de metástasis ganglionares no se relacionó estadísticamente con ningún parámetro histopatológico. Por últi-

mo, los tumores diagnosticados en estadios avanzados fueron con más frecuencia indiferenciados y con núcle-

Tabla 14. Descripción actuarial de la supervivencia de 74 pacientes con cáncer oral.

Tiempo de supervivencia (meses)	Nº de pacientes; Al inicio del intervalo/ censurados/fallecidos	Proporción acumulada de supervivencia (ee) ^a
0 - <12	72/0/2	0.972 (0.017)
12 - <24	70/1/9	0.846 (0.043)
24 - <36	60/0/2	0.818 (0.46)
36 - <48	58/0/1	0.804 (0.047)
48 - <60	57/0/0	0.804 (0.047)
60 - <72	57/2/0	0.804 (0.047)
72 - <84	55/5/0	0.804 (0.047)
84 - <96	50/2/0	0.804 (0.047)
96 - <108	48/14/0	0.804 (0.047)
108 - <120	34/32/0	0.804 (0.047)

a Error estándar. La vida media es superior a 120 meses.

os más pleomórficos ($p < 0.05$).

Descripción de la supervivencia

En la tabla 14 se expone la descripción de la supervivencia de la muestra en los 74 pacientes estudiados en períodos de tiempo de 12 meses. Se observa que la proporción acumulada de supervivencia a los 60 meses es del 80% con un reducido error estándar (0.047). La vida media de los pacientes con cáncer en nuestro estudio fue de 120 meses. En la valoración de este resultado ha de tenerse en cuenta que se han considerado conjuntamente cánceres intraorales y labiales.

Análisis univariante de la supervivencia. Influencia de distintas variables.

En la tabla 15 queda reflejada la influencia de las distintas variables estudiadas en la supervivencia de los pacientes con cáncer oral. Se comprobó que las varia-

bles que influyeron en la supervivencia fueron la localización ($p < 0.001$), el tamaño del tumor primario ($p < 0.001$), la presencia de metástasis ganglionares ($p < 0.001$), el estadio clínico ($p < 0.001$), el grado de diferenciación tumoral ($p < 0.05$), el grado de pleonorfismo nuclear ($p < 0.05$).

Análisis multivariante de la supervivencia. Regresión de Cox.

Una vez que se forzó la variable localización (labio inferior frente a otras) en el modelo de regresión de Cox, como consecuencia de la conocida influencia de la localización labial sobre la supervivencia, se comprobó que la variable que más intensamente afectó a la supervivencia en el presente estudio fue el tamaño del tumor primario ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

Tabla 15. Influencia de distintas variables sobre la supervivencia en 74 pacientes con cáncer oral.

Variable, Categorías	Supervivencia acumulada ± ee		Comparación* z, p
	A 36 meses	A 60 meses	
Edad (años)			
Hasta 59	0.788±0.071	0.758±0.075	z=1.156, p=0.282
Desde 60	0.858±0.059	0.858±0.059	
Sexo			
Varón	0.833±0.046	0.818±0.047	z=1.564, p=0.211
Mujer	0.636±0.205	0.636±0.205	
Consumo de tabaco			
No	0.804±0.102	0.804±0.102	z=0.010, p=0.920
Sí	0.810±0.061	0.786±0.063	
Consumo de alcohol			
No	0.887±0.061	0.887±0.061	z=2.872 p=0.090
Sí	0.692±0.091	0.654±0.093	
Localización primaria			
Otras	0.546±0.097	0.507±0.098	z=22.327 p<0.001
Labio inferior	0.978±0.022	0.978±0.022	
Tamaño del tumor primario (T)			
T1/T2	0.980±0.020	0.980±0.020	z=31.764 p<0.001
T3/T4	0.455±0.106	0.409±0.105	
Metástasis ganglionares (N)			
No	0.885±0.041	0.885±0.041	z=12.326 p<0.001
Sí	0.455±0.150	0.364±0.145	
Estadío clínico			
I	1.000±0.000	1.000±0.000	z=21.500, p<0.001
II/III/IV	0.586±0.088	0.554±0.089	
Grado de diferenciación			
CEBD	0.909±0.050	0.909±0.050	z=3.954, p<0.05
CEMD/CEPD	0.739±0.075	0.709±0.078	
Producción de queratina			
Mínima/Moderada	0.800±0.073	0.767±0.077	z=0.329, p=0.566
Intensa	0.840±0.060	0.840±0.060	
Pleomorfismo nuclear			
Grado I	0.914±0.047	0.914±0.047	z=5.240, p<0.05
Grado II/Grado III	0.714±0.081	0.681±0.083	
Nº de mitosis			
0-5/8 campos/40x	0.881±0.046	0.861±0.049	z=3.605, p=0.058
>5/8 campos/40x	0.647±0.116	0.647±0.116	
Infiltrado inflamatorio			
Leve/Moderado	0.738±0.075	0.709±0.078	z=3.347, p=0.067
Intenso	0.906±0.052	0.906±0.052	
Patrón de infiltración tumoral			
Sólido	0.867±0.062	0.867±0.062	z=1.269 p=0.256
Cordonal/Pequeños grupos	0.781±0.069	0.753±0.072	

* Test de Lee-Desu, con 1 grado de libertad; z: estadístico de contraste; p: significación estadística. Se comparan las curvas de supervivencia de las dos categorías consideradas en cada variable. Además, por simplificación, se muestra sólo la supervivencia acumulada a los 36 y 60 meses. CEBD: Carcinoma epidermoide bien diferenciado; CEMD: Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado; CEPD: Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

A continuación se analizarán algunos de los aspectos más relevantes de los resultados obtenidos.

Se ha podido comprobar una notable asociación estadística entre el tamaño de la lesión primaria con una mayor frecuencia de metástasis ganglionares y un mayor estadio clínico en el momento del diagnóstico ($p < 0.001$), así mismo, la afectación ganglionar inicial se relacionó con un estadio clínico superior en el diagnóstico ($p < 0.001$). Estas observaciones resaltan la importancia del diagnóstico precoz en esta entidad puesto que, como es sabido, tanto la afectación ganglionar como la aparición de un mayor estadio clínico en el momento del diagnóstico son dos fenómenos que condicionan notablemente el pronóstico del tumor (8,9).

El análisis de los factores clínicos en relación a la localización tumoral pone de manifiesto dos aspectos importantes. En primer lugar observamos una mayor frecuencia de tumores que afectan a la base, borde lateral de la lengua y al suelo de la boca que se diagnostican con altos valores del parámetro T, y en ningún caso con un valor T1. Por el contrario, en la localización labial inferior la mayoría de los tumores se diagnosticaron en fases T1 y T2, mientras que sólo dos casos aparecieron en fase T4 (tabla 9). En nuestra opinión, la explicación de este hecho no debe basarse con exclusividad en la relajación de algunos profesionales de la Odontología a la hora de buscar activamente lesiones neoplásicas intraorales precoces, sino que también posiblemente el fenómeno se relacione con aspectos educativos de la población. Así, aunque se trata de una hipótesis no comprobada, la aparición de una lesión ulcerada labial ocasiona más intranquilidad y motiva una más pronta asistencia al especialista. Por el contrario, las lesiones ulceradas intraorales no son descubiertas con facilidad y, en nuestra opinión, tienden a ser relacionadas con procesos anodinos (aftas, lesiones friccionales, etc.), lo que sin duda retrasa su diagnóstico.

En relación al estudio de las asociaciones entre los parámetros histopatológicos, pudieron observarse fenómenos lógicos (tabla 10). En este sentido, aquellos parámetros propios de neoplasias histológicamente más agresivas se asociaron entre sí.

La descripción de la supervivencia en los 74 paciente analizados pone de manifiesto una tasa a los 5 años superior al 80%. Este resultado está sin duda condicio-

nado por la consideración conjunta de los carcinomas intraorales y los de localización labial inferior que, como es sabido, presentan un pronóstico notablemente mejor. A pesar de los inconvenientes que ello implica, nos pareció interesante el estudio simultáneo de las localizaciones referidas puesto que ello permite disponer de un patrón de tumores de los que conocemos a priori su buen comportamiento.

La localización labial inferior presentó una supervivencia acumulada notablemente superior a la que se observó en el resto de las localizaciones tanto a los 36 meses como a los 5 años con un alto valor de significación ($p < 0.001$). Este fenómeno ha sido atribuido a diferentes hechos tanto clínicos como histopatológicos. Así, al parecer, los tumores labiales crecen más lentamente, tienen menor tendencia a metastatizar en ganglios regionales como consecuencia de la menor riqueza linfática de la zona, se diagnostican con tamaños inferiores y en estadios menos avanzados. Desde el punto de vista histopatológico son neoplasias bien diferenciadas, que producen grandes cantidades de queratina e invaden estructuras adyacentes en forma de grandes nidos de células tumorales. Todas estas características justifican por si solas el mejor pronóstico de los tumores localizados en el labio inferior.

El valor del parámetro T también ha condicionado notablemente la supervivencia en nuestro estudio. Así, los tumores T1 y T2 presentaron una supervivencia acumulada del 0.98 tanto a los 36 meses como a los 5 años, mientras que los tumores T3 y T4 mostraron una supervivencia acumulada notablemente inferior a los 36 meses (0.45) y aun menor a los 5 años (0.40). Las diferencias en las cifras de supervivencia para este parámetro fueron estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.001$. La influencia del tamaño del tumor primario en el pronóstico del paciente ha sido ampliamente referida en la literatura, siendo numerosas las publicaciones que, de acuerdo con lo obtenido en el presente estudio, reflejan un descenso de la supervivencia a medida que se incrementa el tamaño tumoral (3,10-12). Las diferencias en la supervivencia se han observado agrupando las categorías T1 y T2 frente a T3 y T4, por lo que nuestros resultados inducen a pensar que el diagnóstico de tumores de más de 4 cm de diámetro mayor o que, aun siendo de pequeño tamaño, invaden estructuras profundas es, en relación al parámetro T, el fenómeno que más negativamente afecta a la supervivencia.

Esta observación está de acuerdo con los resultados de otros autores que demuestran el valor pronóstico que adquiere la invasión de estructuras profundas tanto en carcinomas de cabeza y cuello (13,14), como en neoplasias de otras localizaciones, tales como melanomas y cánceres de colon (13).

La afectación de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico ha sido un dato de intensa repercusión en la supervivencia de los pacientes incluidos en este análisis. Así, los tumores que inicialmente no afectaron a ganglios linfáticos presentaron una supervivencia acumulada del 0.88 tanto a los 36 meses como a los 5 años. Por el contrario, cuando se detectaron ganglios linfáticos agrandados de tamaño, la supervivencia acumulada a los 36 meses fue del 0.45 y ésta descendió a 0.36 a los 5 años. Pudimos comprobar estadísticamente ($p < 0.001$) esta influencia negativa de la afectación ganglionar sobre la supervivencia. Para algunos autores la diseminación hacia ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico más importante del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (15,16). En este sentido, algunas características del tumor primario pueden influir en el riesgo de aparición de adenopatías metastásicas. Así la localización tumoral, especialmente lingual (17), la extensión superficial (16,18) y la extensión en profundidad (14) aumentan la probabilidad de metástasis ganglionares. Un hecho destacable de nuestros resultados es la escasa diferencia existente entre la supervivencia acumulada a los 36 meses y a los 5 años en función de la afectación ganglionar. Como se observa en la tabla 15, la ausencia de ganglios linfáticos agrandados en el momento del diagnóstico implicó en nuestro estudio un 12% de mortalidad a los 36 meses y una cifra similar a los 5 años, es decir, en este grupo de pacientes todas las muertes se produjeron precozmente y a partir de los 36 meses de evolución no se modificaron las cifras de supervivencia. En los pacientes con cáncer oral sin ganglios linfáticos agrandados el mayor riesgo de muerte se evidencia precozmente, antes de los 32 meses de evolución. En los pacientes con ganglios linfáticos agrandados la supervivencia a los 5 años fue ligeramente inferior que la supervivencia a los 36 meses aunque también en este grupo de pacientes el mayor riesgo de fallecimiento por el cáncer se dio antes de los 36 meses de evolución. De esta evidencia se deduce que la afectación ganglionar implica un riesgo importante de evolución letal de la enfermedad en cortos períodos de tiempo.

Uno de los problemas más discutidos en relación a la afectación ganglionar en el cáncer oral es la posibilidad de aparición de metástasis subclínicas en el cuello clínicamente negativo (N0) fenómeno que se observa en cifras que rondan el 20% dependiendo de la localización de la neoplasia (19). Por otra parte, también existe la posibilidad de detectar adenopatías agrandadas de tamaño por causas no tumorales. En consecuencia, según Pinborg (20) la fiabilidad de la exploración clínica ganglionar del cuello se encuentra entre el 25% y el 30%, siendo posiblemente esta la explicación de las muertes que acontecen en pacientes sin evidencia clínica de afectación ganglionar.

En relación a la influencia del estadio de la neoplasia sobre la supervivencia, en nuestro estudio hemos comprobado un comportamiento excelente en aquellos tumores que se diagnosticaron en estadio I (T1, N0, M0) de tal forma que no se produjo ningún fallecimiento por el tumor ni a los 36 meses ni a los 5 años. Por el contrario, el diagnóstico en estadio II, III o IV implicó una elevada mortalidad a los 36 meses (42%) y a los 5 años (45%). La influencia negativa del estadio clínico sobre la supervivencia fue en nuestro ensayo estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esta observación ratifica la importancia, ya comentada, que tienen sobre la supervivencia los parámetros clínicos que conforman el estadio (T y N). Otros autores (9,21), también observan una notable influencia del estadio en la supervivencia de pacientes con cáncer oral.

De los parámetros histopatológicos analizados, los únicos que afectaron a la supervivencia fueron el grado de diferenciación de la neoplasia y el grado de pleomorfismo nuclear (tabla 15). En lo que respecta al primero, los carcinomas epidermoides moderadamente y pobremente diferenciados presentaron tasas de supervivencia acumulada del 0.73 y 0.70 a los 36 meses y 5 años respectivamente, mientras que en los carcinomas bien diferenciados la tasa de supervivencia fue del 0.90 tanto a los 36 meses como a los 5 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y, al igual que en otros parámetros, la mayor parte de los fallecimientos se produjeron en los primeros 32 meses. Los tumores con un escaso pleomorfismo nuclear (grado I) presentaron elevadas tasa de supervivencia a los 36 meses y 5 años, que en ambos momentos de la evolución fueron similares, es decir, también en relación a este parámetro todos los fallecimientos se presentaron en los primeros 36 meses

de evolución. Cuando los tumores mostraron grados importantes de pleomorfismo nuclear (II o III) la tasa de supervivencia acumulada descendió notablemente a los 36 meses y aun más a los 5 años, y las diferencias con respecto a los tumores grado I fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Los núcleos grandes e hiper cromáticos se asocian con tumores menos diferenciados y presumiblemente indican un alto contenido en ADN, lo que habitualmente representa anormalidades cromosómicas. Para algunos autores, al igual que en nuestro estudio, este tipo de neoplasias proliferan más rápidamente y son más agresivas (22), y en algunos estudios (23) la magnitud del pleomorfismo nuclear ha sido el indicador pronóstico independiente más importante en los tumores de cavidad oral, faringe y laringe.

Nos planteamos por último conocer cual fue el parámetro que influyó más poderosamente en la supervivencia de los 74 pacientes con cáncer oral de nuestro estudio. Para ello se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para análisis de mortalidad. Dada la conocida influencia de la localización labial inferior sobre la supervivencia se forzó esta variable en el modelo y tras su aplicación comprobamos que la variable que más afectó a la supervivencia de todas las que la afectaron fue el tamaño del tumor primario en el momento del diagnóstico con un valor de $p < 0.05$. Como ya ha sido comentado, en nuestro estudio los tumores que peor comportamiento evolutivo presentaron fueron los mayores de 4 cm o los que invadieron estructuras adyacentes y en consecuencia, el pronóstico de neoplasias con menores dimensiones mejora notablemente. En consecuencia, de todo lo expuesto anteriormente podría deducirse que los parámetros clínicos y especialmente el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, son los que más condicionan el pronóstico tumoral y en consecuencia el diagnóstico precoz del cáncer oral sigue siendo el mejor método para conseguir reducir la tasa de mortalidad por cancer oral y en nuestra opinión, los esfuerzos deben seguir realizándose en esa dirección.

CONCLUSIONES

Las variables que afectaron la supervivencia fueron la localización, el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, la presencia de metástasis ganglionares detectadas clínicamente en el momento del diagnóstico, el estadio clínico, el grado de diferenciación de la neo-

plasia, y el grado de pleomorfismo nuclear.

Tras la aplicación del modelo de riesgos proporcionales de Cox para análisis de mortalidad se comprobó que la variable que más afectó la supervivencia fue el tamaño tumoral en el momento del diagnóstico. En consecuencia, el diagnóstico precoz del cáncer oral sigue siendo el mejor método para reducir la mortalidad por cáncer oral y en nuestra opinión deben seguir realizándose esfuerzos en ese sentido.

CORRESPONDENCIA

Prof. MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ MOLES
Medicina Oral. Dpto. de Estomatología.
Facultad de Odontología.
Colegio Máximo. Campus de Cartuja
18071-GRANADA
Telf. y fax: (958) 24 40 85

BIBLIOGRAFÍA

1. Regezi JA, Sciubba JJ. Patología bucal. Interamericana-McGraw-Hill. México, 1991.
2. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, y col. TNM atlas. Illustrated guide to the TNM classification of malignant tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
3. Milián A, Bagán JV, Vera F. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a follow up study of 85 cases and analysis of prognostic variables. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1993; 36: 29-35.
4. Crissman JD, Zarbo RJ. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: Histologic parameters with prognostic value. En: Fee WE, Goepfert H, Johns ME, Strong EW, Ward PH (eds.). Proceedings of the International Conference on Head and Neck Cancer. Decker Inc. Boston, 1988.
5. Doménech JM, Sarriá A. Análisis de supervivencia. Ed. Gráficas Signo. Barcelona, 1993.
6. Doménech JM, Sarriá A. Modelo de regresión de Cox. Ed. Gráficas Signo. Barcelona, 1993.

7. Norusis NJ. SPSS for WINDOWS. Release 6.0. SPSS Inc. Chicago, 1993.
8. Tulenko J, Priore RL, Hoffmeister FS. Cancer of the tongue. *Am J Surg* 1966; 112: 562-5.
9. Hibbert J, Marks NJ, Winter PJ, Shaheen OH. Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma and thier relation to clinical staging. *Clin Otolaryngol* 1983; 8: 197-203.
10. Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1304-9.
11. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984; 54: 2995-3001.
12. Platz H, Fries R, Hudec M. Retrospective DÖSAK study on carcinomas of the oral cavity: results and consequences. *J Maxillofac Surg* 1985; 13: 147-53.
13. Uritz MM, O'Brien JC, Soong SJ, Visscher DW, Maddox WA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987; 154: 411-4.
14. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-50.
15. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-9.
16. Shah JP, Andersen PE. Envolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 3-8.
17. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10: 160-7.
18. Million RR, Cassini NJ, Wittes RE. Cancer of the head and neck. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Lippincot. Philadelphia, 1990.
19. Jones AS, Phillips DE, Helliwell TR, Roland NJ. Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 446-9.
20. Pindborg JJ. *Cáncer y precancer bucal*. Panamericana. Buenos Aires, 1981.
21. Arthur JF, Fenner ML. The influence of histological grading on prognosis in carcinoma of the tongue. (A computer analysis of 299 cases.). *Clin Radiol* 1966; 17: 384-7.
22. Sakr WA, Hussan MK, Ensley JF, Crissman JD. Correlation of DNA analysis and histologic characteristics of squamous cell carcinoma. *Lab Invest* 1987; 56: 67A.
23. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K, y col. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Am J Surg* 1988; 156: 276-80.