



cáncer de cavidad oral (lengua)

Dr. José Francisco Gallegos Hernández*

Factores de riesgo en

RESUMEN

La frecuencia del cáncer originado en la cavidad oral (boca) en general y de la lengua en particular ha aumentado mundialmente en la última década, sobre todo en países con economías emergentes; ocupa ya el sexto lugar de todas las neoplasias y su prevalencia va en aumento debido al incremento en el consumo del alcohol y del tabaco principalmente.

Si bien es más frecuente en varones mayores de 50 años de edad que crónicamente se han intoxicado con tabaco y alcohol, el espectro epidemiológico ha cambiado en la última década y actualmente personas menores de 45 años, no fumadores/bebedores y mujeres se ven cada vez más frecuentemente afectados por esta neoplasia, probablemente de origen viral.

Desafortunadamente, en el mundo entero, y México no es la excepción, esta enfermedad se diagnostica en etapas locorregionalmente avanzadas (generalmente tumores voluminosos en la lengua con ganglios metastáticos en el cuello; foto) lo cual no sólo implica tratamientos mutilantes sino pobres resultados terapéuticos, lo cual da por resultado muchos años vida-productivos perdidos.

El pronóstico de los pacientes con cáncer de boca depende de la etapa, y si bien la identificación de población en riesgo y de lesiones precursoras, así como el diagnóstico precoz disminuyen la tasa de mortalidad, el esfuerzo mayor debe hacerse en la prevención primaria, con el objeto de disminuir la presencia de estímulos que promuevan los cambios neoplásicos en la mucosa de la cavidad oral.

* Cirujano Oncólogo Subespecialista en Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS.
E-mail: gal61@prodigy.net.mx
gal@gmail.com
Web site: www.govame.com

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

A la mucosa que recubre las diferentes estructuras del área de cabeza y cuello se le conoce como mucosa de vías aerodigestivas superiores (VADS); en ella se origina 85% de los cánceres de la región, 90% de los cuales son carcinomas epidermoides; el restante 15% está constituido por tumores en la glándula tiroides, piel, huesos del esqueleto facial, cartílagos y partes blandas.

La parte digestiva de las VADS está formada por la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico superior, esófago cervical, conductos excretores de glándulas salivales y oído medio (considerado un divertículo faríngeo), y la parte respiratoria está formada por las fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe y tráquea.

VARIACIONES GEOGRÁFICAS

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

El cáncer de la cavidad oral es más frecuente en ciertas regiones de Francia e India¹ y a su vez el de laringe en Brasil (São Paulo), Italia (Varese) y España (región vasca).²

Los cánceres de la hipofaringe tienen la mayor frecuencia en Calvados y Bajo Rhin (Francia) seguidos de Bombay (India). Francia ocupa también uno de los primeros lugares en frecuencia de cáncer de cavidad oral con tasa estimada de ocho por cada 100 mil habitantes, principalmente en la región Nord-pas-de-Calais y Calvados.² En algunas de estas regiones, el consumo de alcohol y tabaco alcanza cifras récord a nivel mundial.

En México, la frecuencia de cánceres de boca es baja y no aparece en las primeras 10 causas de muertes por tumores, aunque probablemente exista subcaptación en los registros.³

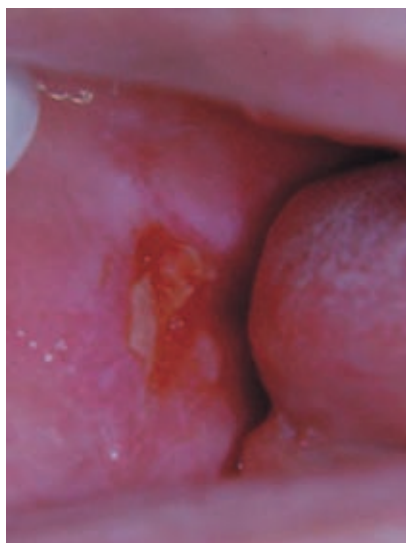
Raza

La raza se asocia al tipo de cáncer de VADS. Entre la población afroamericana de Estados Unidos, la tasa de cáncer de cavidad oral y orofaringe es cuatro veces mayor que en blancos y latinos; la supervivencia es también menor en ese grupo étnico, asociada al diagnóstico en etapas más avanzadas.¹

Sexo

El incremento en el hábito tabáquico de la mujer, desde fines de los años sesenta, ha hecho que la proporción hombre:mujer cambie de 6:1 a 4:1. Existen informes de una leve disminución de la tasa de cáncer de cabeza y cuello en el hombre y aumento en las mujeres.^{2,4,5}

Los factores que incrementan el riesgo para padecer carcinoma epidermoide en la mucosa del área de cabeza y cuello y que a continuación analizaremos son: tabaquismo, alcoholismo, asociación de ambos, consumo de *Cannabis*, infección por virus (papiloma humano, de Epstein-Barr, herpes e inmunodeficiencia humana) y reflujo gastroesofágico.



Lesión preneoplásica en carrillo, causada por tabaco.

ETIOLOGÍA

Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer de boca; 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.⁶

En el humo inspirado del tabaco existen más de 30 carcinógenos; los más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas. El riesgo de cáncer es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido:⁷ riesgo relativo 1.52 en fumadores de una cajetilla/día y 2.43 en quienes consumen 2 cajetillas/día; igualmente, la aparición de segundos tumores primarios en pacientes que cesaron de fumar después de la curación de su primer cáncer es de 18% y de hasta 30% si continúan consumiendo tabaco, lo que demuestra una relación directa del cáncer de boca con el hábito de fumar.

Entre los fumadores de habanos y pipa, el riesgo de padecer cáncer de la cavidad oral (labios y lengua principalmente) es mayor que en los no fumadores, aunque la tasa de cáncer de faringe-laringe es menor en los fumadores de cigarrillos;⁷ cuando se combina pipa-cigarrillos o habano-cigarrillos el riesgo de cáncer de la boca es mayor en aquellos que utilizan pipa.

El tipo de tabaco también influye; el oscuro es más alcalino y más irritante que el claro; por consecuencia, su inhalación (golpe) es en menor cantidad y se le relaciona más con el cáncer laríngeo que con el de lengua. Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo 59 veces mayor de padecer cáncer de boca que los no fumadores y los de tabaco claro «sólo» tienen un riesgo 25 veces mayor.

Cuando se ha evaluado el tipo de tabaco consumido asociado al estado socioeconómico, el consumo de

alcohol, el tiempo de exposición y el uso o no de filtro en el cigarrillo, los fumadores de tabaco oscuro tienen tres veces más riesgo de cáncer de cavidad oral y faringe que los fumadores de tabacos claros.⁸⁻¹⁰

La distribución geográfica de los diferentes subsitios anatómicos donde se origina un cáncer es explicada por los hábitos de tabaquismo de la población; los países con mayor mortalidad por cáncer de laringe son: Francia, Uruguay, España, Italia, Cuba, Argentina, Brasil, Colombia y Grecia, naciones que tienen los mayores índices proporcionales de consumo de tabaco oscuro; así mismo, el subsitio más afectado en estos países es la región supraglótica (debido a una menor inhalación) a diferencia de la región glótica en Estados Unidos, donde el tabaco más consumido es el claro o rubio.¹¹

Otros factores asociados al tabaco y relacionados con un incremento en el riesgo de cáncer son el consumo de cigarrillos cortos (mayor concentración de carcinógenos) y el consumo de cigarrillos con filtro (se les ha asociado a mayor riesgo de cáncer de pulmón debido a que partículas de filtro impregnadas de carcinógenos e inspiradas al fumar han sido encontradas en macrófagos alveolares).

Los cigarrillos *light* incrementan la frecuencia de consumo y por lo tanto no sólo no disminuyen el riesgo de cáncer, sino que lo incrementan debido a la exposición del fumador a mayor dosis; finalmente, el cigarrillo hecho a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer.²

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral, ya sea sublingual o en el carrillo (*smokeless tobacco*), incrementa el riesgo cuatro a seis veces más para padecer cáncer de la cavidad oral (labios, lengua y mucosa de carrillo); este hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de Estados Unidos y Europa.^{2,12}



Carcinoma epidermoide en el piso de la boca asociado a placa dentobacteriana.

El consumo de betel, nuez de areca y otras raíces utilizadas en el «aseo» dental, como la de souke en la India y Túnez, se asocia a cáncer de encía y piso de la boca.^{2,13}

Alcohol

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer cáncer de boca, orofaringe y laringe supraglótica; es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de VADS en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores, y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es cuatro veces mayor en los bebedores.^{2,9}

Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de la saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, desregulación del sistema enzimático del citocromo p450,¹⁴ enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN, incrementa el daño cromosómico y los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de la boca-orofaringe).

Probablemente, el efecto más importante es la irritación local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los sitios donde hay contacto durante la ingestión y deglución (piso de boca, bordes linguales, región glosamigdalina, valléculas (límite entre la lengua y la laringe), hipofaringe región supraglótica y esófago; la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica (en donde el alcohol no está en contacto directo) no es mayor en bebedores que en abstemios.¹

La dosis de alcohol consumido tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer de boca-orofaringe; después de ajustar la variable tabaquismo, el riesgo relativo de cáncer de faringe se incrementa de 1 en los consumidores de < 25 g de alcohol/día (dos tragos) a 125 en los que consumen > 100 g/día (siete tragos o más).¹⁴

Tipo de alcohol

Alcohólica: la cerveza contiene nitrosodimetilamina; el vino y destilados, diferentes tipos de taninos; cuando se compara el tipo de alcohol con el tipo y cantidad de carcinógenos, se observa que los «licores oscuros» como el whisky, el ron añejo y el coñac, contienen mayor proporción de carcinógenos éster y acetaldehído que los licores ligeros (vodka, ginebra, ron claro); la proporción de cáncer hipofaríngeo y de laringe supraglótica es mayor en los consumidores de alcoholes oscuros; los consumidores de vino y cerveza tienen mayor proporción de cáncer de la cavidad oral.¹⁵

Asociación alcohol-tabaco

La intoxicación alcohol-tabaco actúa sinérgicamente en la génesis del carcinoma epidermoide de la cavidad oral-orofaringe¹ e incrementa hasta 50% el riesgo de padecer cáncer de boca en comparación con la población sin esta intoxicación. El riesgo de un no bebedor que fuma 40 cigarrillos al día se multiplica por 2.5, al igual que el de un bebedor excesivo que no fuma; sin embargo, en un fumador y bebedor el riesgo relativo se multiplica por 16.²

Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de cavidad oral-orofaringe son:

Té de hierba mate. El consumo de té de hierba mate en Sudamérica se ha asociado a cáncer de faringe y esófago; aunque no se han demostrado propiedades carcinogénicas, probablemente actúa al igual que el alcohol, como promotor y solvente.

Higiene bucal. La higiene oral deficiente se ha asociado a cáncer de la cavidad oral, pero en realidad no existe una causa-efecto; la gingivitis, restos radiculares, pérdida de órganos dentarios y el cepillado dental menos de una vez al día se encuentran más en pacientes con cáncer de cavidad oral.¹⁶ La presencia de carcinógenos en la placa dentobacteriana favorece la irritación crónica de encías, mucosa del piso de la boca y bordes linguales y, finalmente, la aparición de carcinomas epidermoides en estas regiones; la placa dentobacteriana es la causa de los carcinomas originados en estos sitios en personas de la tercera edad que no tienen otros factores de riesgo.

Riesgo ocupacional. Profesionistas expuestos a polvo de madera, cemento, pinturas, barnices, ácido sulfúrico

e hidroclicóric (presentes en baterías), asbestos y níquel, tienen mayor prevalencia de cáncer de cabeza y cuello aun después de ajustar el riesgo por tabaquismo-alcoholismo,² aunque su asociación al cáncer de la cavidad oral es prácticamente nula.

VIRUS

Virus del papiloma humano

Más de 80 diferentes tipos de virus del papiloma humano han sido identificados y existe evidencia de que al menos otras 40 variedades podrían ser clasificadas.¹⁷ Estos virus tienen especial tropismo por los epitelios de células escamosas y su ciclo productivo es mantenido sólo por las células epiteliales; en un epitelio infectan las células basales encargadas de la síntesis de DNA, en donde inician su replicación. Los tipos virales más asociados a cáncer de VADS son 16, 18 y 31, y los subsitios anatómicos más relacionados con la infección viral son: cavidad oral, amígdala y esófago cervical.¹⁷

El carcinoma verrucoso es el tipo histológico más asociado a infección por virus del papiloma humano, que puede ser aislado entre 30 y 100% de los pacientes con ese tipo de tumor.¹⁸ Sin embargo, la relación causa-efecto como inductor de la neoplasia se pone en duda al saber que el virus del papiloma humano puede ser aislado de la mucosa en aproximadamente 64% de los testigos sanos (sin cáncer de VADS).¹⁸⁻²¹

La infección por el virus del papiloma humano ha sido estudiada como cofactor asociado a otros factores de riesgo conocidos (alcohol y tabaco); sin embargo, la prevalencia del virus en los tejidos de individuos que fuman y beben alcohol no es mayor que en los sujetos sin estos hábitos.



Lesión neoplásica avanzada en borde lingual. 80% de los pacientes se diagnostican en etapa locorregionalmente avanzada.

La infección del virus del papiloma humano tiene relación con los hábitos sexuales de los individuos y ha sido demostrado que la frecuencia de esta infección es mayor en personas con múltiples contactos sexuales sin protección, y con el contacto orogenital, anogenital y oroanal; la identificación de virus del papiloma humano en la orofaringe de parejas de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al virus, es mayor que en aquéllas en las que el virus no se identifica; la presencia del virus del papiloma humano podría ser la causa del incremento en el número de pacientes con cáncer de lengua-orofaringe que no fuman ni beben alcohol y en menores de 45 años de edad.

VIH

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y al mal pronóstico. Se sabe que se asocia a enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma cervicouterino y carcinoma del conducto anal, y que generalmente estos pacientes tienen infección por uno o más virus ADN, como el virus herpes humano-8, de Epstein-Barr y del papiloma humano. Sin embargo, existe poca evidencia de que el VIH sea directamente oncogénico; aunque la infección viral pueda contribuir a la patogénesis o complicar el tratamiento neoplásico, no se ha encontrado alguna proteína viral directamente transformadora ni una transducción de oncogenes celulares.²² A pesar de ello, la asociación entre la infección por VIH y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en especial de la cavidad oral, se ha incrementado.

Se sabe que 5% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello son seropositivos a la infección; la media de edad de estos pacientes es 43 años, a diferencia del grupo no seropositivo y aproximadamente 20% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello menores a 45 años tienen infección por VIH.²³ El sitio de origen del tumor no es diferente en relación con el grupo no infectado, pero la neoplasia suele estar en etapa más avanzada.

Virus herpes (VHS-1)

En 42% de los pacientes con cáncer de cavidad oral se puede aislar la proteína del VHS-1 versus 0% del grupo testigo. El virus herpes humano-8 es un cofactor exógeno oportunista y saprófito que aprovecha la presencia del VIH para inducir tumorigénesis; su transmisión es por vía sexual y se ha identificado en 30 a 60% de la población homosexual seropositiva a VIH.¹⁷

CAMPO DE CANCERIZACIÓN

Los pacientes con carcinoma epidermoide de boca-orofaringe presentan con frecuencia otras neoplasias

en la mucosa del área de cabeza y cuello, en forma sincrónica o metacrónica; se estima que el riesgo de un segundo y tercer tumor primario es de 4% por año y se relaciona con la intensidad de la intoxicación alcohol-tabaco.^{1,24}

Los pacientes con cáncer en mucosas de cabeza y cuello tienen frecuentemente áreas aisladas con lesiones precancerosas o precursoras en diversas fases de progresión neoplásica causadas por el mismo estímulo, de tal manera que toda la mucosa tiene cambios inducidos por el agente etiológico, que durante la evolución pueden progresar y manifestarse como otras neoplasias, principalmente en faringe, laringe y cavidad oral, fenómeno descrito en 1953 por Slaughter como «campo de cancerización».²⁵

El consumo crónico y abundante de carcinógenos lesiona grandes extensiones de la mucosa de las VADS, y en ella se han identificado anomalías en los oncogenes supresores como el p53, cuando aún no existen cambios neoplásicos.²⁶

OTROS FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER DE MUCOSAS EN EL ÁREA DE CABEZA Y CUELLO

Reflujo gastroesofágico

Se ha sugerido que el reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de cáncer de la faringe y de la laringe supraglótica, sobre todo en la epilaringe (epiglotis suprahioidea y pliegues ari-epiglóticos); aproximadamente 54% de los pacientes con cáncer de VADS tiene prueba positiva de 24 horas al reflujo; sin embargo, aunque esta tasa es elevada no es muy diferente a la de personas sin cáncer.

Cuando se ajusta el riesgo por edad, tabaquismo, alcoholismo, sexo y etnia, el cáncer de faringe-laringe es más frecuente en pacientes con historia de reflujo gastroesofágico.

Nutrición

Las dietas pobres en ciertos grupos de alimentos han sido asociadas a la aparición de cáncer del tracto respiratorio alto; la información más consistente es que la ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo de padecer cáncer de la boca asociado a la cantidad de vitaminas C, E, flavonoides y beta-carotenos. Los fumadores duplican su riesgo de padecer cáncer si tienen un consumo bajo de frutas y vegetales, y ha sido reportado que este riesgo disminuye si los pacientes consumen con regularidad frutas, vegetales y pescado.^{27,28} Aunque se sabe que los carotenoides disminuyen el riesgo, no se puede precisar cuál o cuáles de los más de 500 tipos tienen un papel protector.

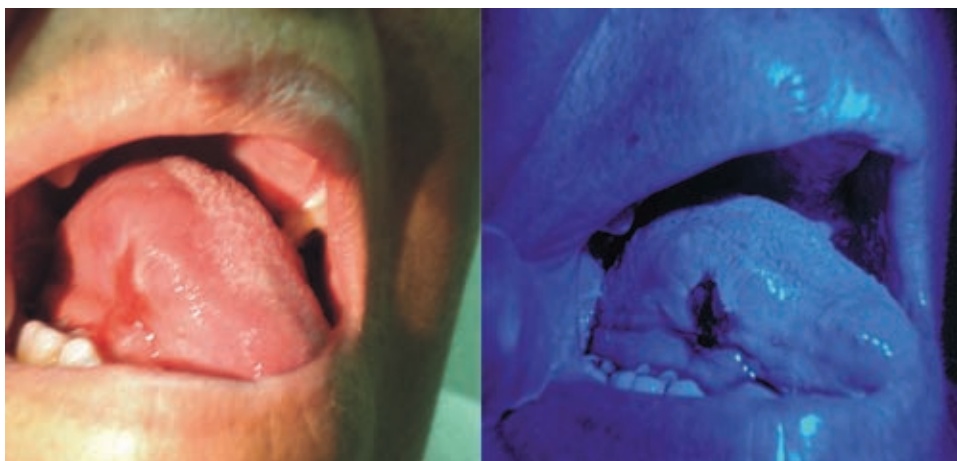
Marihuana

El humo de la marihuana tiene cuatro veces más alquitrán y 50% mayor concentración de benzopirenos e hidrocarburos aromáticos que el humo del tabaco; sin embargo, es difícil demostrar que la *Cannabis* sea un factor de riesgo independiente, ya que la mayoría de los consumidores de marihuana también lo son de tabaco o alcohol. En un estudio que incluyó 173 pacientes con cáncer de VADS y 176 controles sanos, cuando se ajustó el riesgo por tabaquismo y alcoholismo se encontró que el riesgo para padecer cáncer estaba 2.6 asociado al consumo de marihuana en forma proporcional a la cantidad.²⁹

Susceptibilidad genética

El factor de riesgo más importante para cáncer de cabeza y cuello es el antecedente de consumo de tabaco y alcohol; sin embargo, no todos los pacientes con cáncer originado en mucosas de cabeza y cuello son grandes fumadores o bebedores.

Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta la hipótesis de mayor susceptibilidad genética; alteraciones



La evaluación fluoroscópica facilita el diagnóstico de cáncer de boca.

en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación del DNA y en el sistema de apoptosis, hacen que ciertos individuos requieran menor dosis de carcinógeno que otros para desarrollar una neoplasia.

En un futuro, la identificación en la población general de estos individuos (probablemente con historia familiar de cáncer de cabeza y cuello) con biomarcadores específicos, tendrá un impacto importante en la prevención primaria, detección oportuna y prevención secundaria del cáncer originado en mucosas de VADS.²⁷

Humo de tabaco en medio ambiente (tabaquismo pasivo)

Se conoce como tabaquismo pasivo aquel que sufre una persona que sin fumar inhala el humo del tabaco producido por otros fumadores (es llamado también second-hand tobacco); la importancia del tabaquismo pasivo, ya sea domiciliario o laboral como factor de riesgo para cáncer sobre todo de orofaringe y laringe es controvertido; hay dos estudios de casos y controles que han sido reportados y que muestran que el riesgo se incrementa más de dos veces, particularmente en mujeres y cuando la exposición es laboral.²⁷

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

Los carcinomas epidermoides originados en cavidad oral y orofaringe ocupan actualmente el sexto lugar de todas las neoplasias en el mundo.³⁰

Los esfuerzos en la terapéutica, la cirugía radical con grandes reconstrucciones, el advenimiento de nuevos fármacos de quimioterapia y la mejoría en las técnicas de radiación, si bien han impactado en la mejor evolución de los pacientes, en realidad no han cambiado las tasas de curación en forma significativa en los últimos 50 años.

Ante este panorama, la prevención primaria emerge como una estrategia importante. El riesgo de cáncer de cabeza y cuello disminuye en los pacientes que cesan la intoxicación, y se sabe que los pacientes con carcinoma ya diagnosticado que continúan fumando tienen más riesgo de recaída o de aparición de un segundo tumor primario, comparados con los que cesan el hábito tóxico.⁹

Dejar de fumar desempeña un papel de gran importancia; se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de aparición de lesiones premalignas y malignas; el riesgo de padecer displasia de las mucosas es similar a cuando nunca se ha fumado, quince años después de haber cesado el hábito; el riesgo de cáncer de cavidad oral disminuye 30% cuando se tiene entre uno y nueve años de haber dejado de fumar y 50% después de nueve años.⁹ De tal manera que estimular a la población para abstenerse de fumar es



El objeto del diagnóstico temprano es disminuir la extensión de cirugías mutilantes que requieren reconstrucción compleja; dejan secuelas importantes, afectan la calidad de vida y aun así implican, por lo avanzado de la neoplasia, baja tasa de supervivencia.

primordial, tanto en la prevención de neoplasias iniciales como en los pacientes en seguimiento.

Si bien el riesgo de adquirir un cáncer disminuye, no llega a ser como el de los individuos que nunca han fumado, y se requiere de hasta 15 años sin exposición para que los cambios en la mucosa inducidos por el tóxico desaparezcan.

Ante este panorama, surge la necesidad de crear mecanismos que permitan en personas con alto riesgo de cáncer de cabeza y cuello, prevenir, detener, disminuir o retrasar la aparición de neoplasias en las mucosas del área de cabeza y cuello; la quimioprevención es una modalidad terapéutica en la que se administran uno o más fármacos con este objetivo.

La carcinogénesis de la mucosa de VADS es un proceso con múltiples pasos, desde el estímulo inicial del carcinógeno en la mucosa sana hasta la aparición de un carcinoma invasor; el concepto de «campo de cancerización» antes mencionado explica cómo el carcinógeno actúa en toda la mucosa, pero sólo en un sitio se hace evidente clínicamente como una neoplasia; la meta de la quimioprevención es interrumpir la progresión de la carcinogénesis y, de ser posible, revertir los cambios hacia una mucosa sana.^{31,32}

La vitamina A y sus análogos, los retinoides, son los medicamentos más estudiados en la quimioprevención; los retinoides pueden ser naturales (ácido transretinoico o retinil-palmitato) o sintéticos (ácido 13-cis-retinoico y fenitridina).³¹ Todos modulan y regulan el desarrollo celular, la diferenciación celular y la apoptosis tanto de las células normales como de las displásicas y neoplásicas. Hong demostró la capacidad del ácido 13-cis-retinoico para revertir áreas de leucoplasia (área preneoplásica);³³ otros

autores han evidenciado la misma capacidad incluso en áreas de displasia celular; sin embargo, en la mitad de los pacientes la lesión reaparece dos meses después de haber suspendido el tratamiento.

El estudio aleatorizado de Anderson para evaluar la utilidad de las dosis bajas de retinoides, por tiempo prolongado (nueve meses) en pacientes con respuesta inicial o estabilidad de las lesiones precancerosas en mucosas de cavidad oral, no mostró ninguna diferencia en cuanto a conversión a carcinoma *in situ* o invasor, comparados con los pacientes que no recibieron el tratamiento.³⁴

El estudio más importante que ha evaluado los retinoides en la prevención del cáncer es el EUROSCAN. Incluyó 2,592 pacientes, su objetivo fue evaluar la utilidad de la vitamina A y la N-acetilcisteína, solas o en combinación, en pacientes con alto riesgo de segundos tumores primarios, carcinoma broncogénico o con lesiones preneoplásicas; no se encontró diferencia significativa en ninguno de los brazos de tratamiento en relación con la aparición de segundos tumores primarios en VADS, recaída de tumores previamente tratados ni progresión de lesiones preneoplásicas.³⁵ Los autores concluyen que la vitamina A, asociada o no a la N-acetilcisteína, no incrementa la supervivencia de pacientes con cáncer de VADS ni disminuye la posibilidad de padecerlo en pacientes con alto riesgo; además, la administración de betacarotenos podría tener un efecto deletéreo en pacientes fumadores.

Con esta información, a la conclusión a la que podemos llegar es que la única forma de disminuir el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral es la prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Davidson BJ. Epidemiology and etiology. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 1-19.
- Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures*. Données actualles. Masson. Issy-les-Moulineaux; 2004. pp. 3-19.
- Mohar A, Frías-Mendivil, Súchel-Bernal L. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 253-258.
- Jemal A, Thomas A, Murray T et al. *Cancer Statistics 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 6-7.
- Shantz SP, Guo-Pei Y. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
- Ries LAG. In: HARRAS A, ed. *Cancer: Rates and Risks*. Washington, DC: National Institutes of Health; 1996. pp. 9-55.
- International Agency for Research on Cancer Tobacco Smoking: IARC Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Washington, DC: IARC; 1986.
- Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 1973; 25: 711-716.
- MacFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 181-187.
- De Stefani E, Correa P, Bock FG. Comparative carcinogenic effect of two types of tobacco. *Cancer* 1968; 21: 376-389.
- De Stefani E, Boffeta P, Oreggia F et al. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34: 340-346.
- Wray A, McGuirt WF. Smokless tobacco usage associated with oral carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 929-933.
- Gritli S, Haffouz N, Attia S. Les facteurs de risqué du cancer de la langue mobile chez la femme Tunisienne: etude préliminaire. Abstract 31. *Congres de la Societé Francaise de carcinologie cervico-faciale*. Paris; 2004.
- Maier H, Sennewald E, Sèller GF et al. Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 168-173.
- Brugere J, Guenel P, Leclerc A. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986; 57: 39-45.
- Kabat GC, Hebert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989; 49: 2803-2806.
- Howley PM, Ganem D, Lieff E. Etiology of cancers: viruses. DNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 158-171.
- Steinberg BM. Viral etiology of head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. pp. 35-47.
- Brandwein M, Zeitlin J, Nuovo GJ et al. HPV detection using «hot start» polymerase chain reaction in patients with oral cancer: a clinicopathological study of 64 patients. *Mod Pathol* 1994; 7: 720-724.
- Matthew A, Cheng JM, Sam CK. A high incidence of serum IgG antibodies to the Epstein-Barr virus replication activator protein in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 38: 68-70.
- Zong YS, Sham JS, Ng MH et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 3-7.
- Poeschla EM, Buchschacher GL, Wong-Staal F. Etiology of cancer: viruses; RNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 149-155.
- Singh B, Balwally AN, Shaha AR et al. Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. The human immunodeficiency virus connection. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1996; 122: 639-643.
- Sidransky D. Cancer of the head and neck. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice in Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 789-795.

25. Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W et al. «Field cancerization» in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer (Phila)* 1953; 6: 963.
26. Nees M, Homan N, Disher H. Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 1993; 53: 4189-4196.
27. Sturgis EM, Wei Q, Spitz M. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 726-729.
28. Notani PN, Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987; 10: 103-113.
29. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 1071-1078.
30. Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer: the current position. *Oral Oncol* 2005; 1: 27(abstr K-1).
31. Maluf FC, Sherman E, Pfister DG. Chemotherapy and chemoprevention in head and neck cancer. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 444-466.
32. Petersen PE. Strengthening prevention of oral cancer 3/4 the WHO approach. *Oral Oncol* 2005; 1: 27(abstr K-3).
33. Hong WK, Endicott J, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1993; 328: 15-20.
34. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS et al. Low dose isotretinoin vs β -carotene to prevent oral carcinogenesis: long term follow-up. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 257-258.
35. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 977-986.

