

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores pronósticos en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Prognostic factors in epidermoid carcinoma of head and neck

Dr. Yuniesky Jiménez Rodríguez
Dr. Rafael Michel Coca Granado

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello representa un problema socio-sanitario de primer orden, no solo por su alta incidencia en la comunidad, sino también porque su control supone un elevado coste tanto para el enfermo como para la sociedad. Los factores pronóstico que afectan negativamente la evolución se dividen en cuatro grupos: del paciente, del tumor, del tratamiento y de la institución. No existe un solo factor pronóstico determinante; la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo. Estos factores predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada.

Palabras clave: carcinoma de células escamosas, cabeza, cuello, pronóstico

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of the head and neck is a social and health problem of great importance, not only for its high incidence in our community, but also because its control involves a high cost, both for the patient and for society. The prognostic factors that adversely affect the outcome are divided into four groups: patient factors, tumor factors, treatment factors and institution factors. There is no single determining prognostic factor; the combination of several of them allows the identification of risk. These factors predict the evolution and allow deciding the ideal therapeutic sequence individually.

Key words: squamous cell carcinoma, head, neck, prognosis

Factores pronósticos en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) representa un problema socio-sanitario de primer orden, no solo por su alta incidencia en la comunidad, sino también porque su control supone un elevado coste tanto para el enfermo como para la sociedad. En el momento actual se puede considerar que uno de cada dos pacientes conseguirá sobrevivir a su enfermedad; la presencia de metástasis linfáticas cervicales es el condicionante principal de su pronóstico.¹

En los Estados Unidos, en 2009, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello representaba alrededor del 3% de todos los cánceres recién diagnosticados y en 2010 fueron diagnosticados 49 260 nuevos; 11 480 pacientes murieron por cáncer de cavidad bucal, de orofaringe y de laringe.²

El CECC representó alrededor del 3% de todos los cánceres recién diagnosticados en Cuba en 2010. El anuario estadístico cubano informa que en el año 2010 fallecieron, producto de esta enfermedad, 232 mujeres y 1 189 hombres, y que son las localizaciones laringe, cavidad bucal y orofaringe, por ese orden, las de mayor repercusión; el carcinoma escamoso de cabeza y cuello ocupa el cuarto lugar en mortalidad por cáncer.³

Se denominan factores pronósticos a aquellos datos que suministran información sobre la evolución de una enfermedad. Son un conjunto de datos que informan sobre el posible futuro de un enfermo, futuro referido a la supervivencia global, a la supervivencia libre de enfermedad, a la respuesta al tratamiento o a una determinada complicación.⁴

Los factores pronósticos más importantes para el cáncer de cabeza y cuello son la presencia de metástasis ganglionares, la extensión local, la invasión linfática o vascular, los márgenes quirúrgicos positivos y la expansión extracapsular del tumor desde los nódulos linfáticos hacia los tejidos blandos del cuello.⁵

El pronóstico no solo depende de las características específicas de cada tumor, sino también de las características ambientales y del estado general del paciente. Existe también la influencia substancial de la comorbilidad del paciente a la hora de tolerar la nutrición y por la edad, así como de la presencia de enfermedad cardiovascular, hepática o cerebrovascular.

Las tasas de supervivencia dependen de la calidad del tratamiento oncoespecífico, que incluye la forma de administración de la radioterapia o los resultados quirúrgicos con respecto a los márgenes de resección. Para pacientes que se someten a la intervención quirúrgica los factores pronósticos de recaídas incluyen márgenes patológicos positivos,⁴ la existencia de metástasis a nivel ganglionar, la presencia de dos o más ganglios linfáticos afectados por el tumor, el nivel de los ganglios linfáticos (ejemplo: cuello inferior, nivel IV) y la extensión ganglionar extracapsular o la ruptura capsular.

La mejora en la relación control del tumor/toxicidad del tratamiento es uno de los grandes objetivos en el estudio de los tumores escamosos de cabeza y cuello. La selección de pacientes basada en el perfil pronóstico y la posibilidad de modular los diferentes tipos de tratamiento podría reducir la toxicidad de los tratamientos loco-regionales y optimizar los resultados.

La posibilidad de control oncológico depende de los factores pronóstico y estos, a su vez, determinan el tratamiento ideal en cada individuo; no basta, en la actualidad, con la estatificación oncológica: se deben conocer estos factores para ofrecer la mejor alternativa terapéutica.

La importancia de conocer los factores pronósticos del carcinoma escamoso de cabeza y cuello es múltiple pues ayudan a predecir el futuro evolutivo de la enfermedad y a comprender hechos de su fisiopatología; también permiten comparar tratamientos, agrupar a los pacientes en grupos con pronóstico semejante, diseñar ensayos clínicos e, incluso, seleccionar el tratamiento de elección para cada paciente.

En la presente revisión se pretende describir los factores con capacidad pronóstica que podría considerarse necesario incluir en la valoración de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello con la finalidad de caracterizar, de la forma más fiable posible, estos factores.

El papel del pronóstico en la práctica médica

Es la mejor cosa, en mi opinión, que el médico sea precavido a la hora de pronosticar. (Hipócrates)

La predicción pronóstica basada en resultados científicos se inició en la civilización sumeria (2000 a.C.) y alcanzó su nivel de sofisticación más alto dentro del mundo antiguo en la Grecia de Hipócrates (400 a.C.). La escuela de Hipócrates reconoció señales y síntomas complejos que predecían los resultados buenos o malos de una enfermedad; esta escuela ganó conciencia de que el ambiente y las características del paciente también podían tener influencia en el pronóstico. Avances sucesivos en la ciencia y la tecnología permitieron, desde entonces, refinar la clasificación del sistema de diagnóstico. La clasificación de las enfermedades neoplásicas representa un problema particular, incluso el criterio moderno de diagnóstico no consigue crear un auténtico grupo uniforme de casos.⁶

La importancia del pronóstico en la Especialidad de Oncología

El pronóstico tiene un papel central en las decisiones médicas, así como en los pacientes, y afecta aspectos que no están directamente relacionados con la asistencia médica. La aportación de información pronóstica es una responsabilidad médico-legal. Un buen pronóstico contribuye a una asistencia médica eficiente y facilita la capacidad de aprender de las experiencias clínicas.^{7,8}

Clasificación de factores pronósticos

La clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud forma la base para la clasificación histológica de cáncer. La clasificación TNM, publicada por la Unión Internacional contra el cáncer y el Comité Americano de cáncer, es el sistema estándar para estadiar la enfermedad en relación con su extensión anatómica.

Para considerar todos los factores pronósticos se proponen cuatro amplios grupos: factores que se relacionan con la enfermedad o el tumor, aquellos que se relacionan con el paciente y los que se relacionan con la institución que trata el paciente y el tipo de tratamiento.

Método de recolección de la información

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se emplearon como límite de búsqueda los estudios publicados entre 1990 y 2013 y, respecto al idioma, se incluyeron los publicados en inglés, español y portugués; solo se referenciaron artículos entre 2008 y 2013. Se desarrolló una búsqueda basada en todo tipo de artículos publicados en la base de datos PubMed, con las palabras

claves: pronóstico, cáncer, cabeza y cuello, factores. La búsqueda era posteriormente refinada y se eliminaban los contenidos de otras localizaciones y tipos histológicos diferentes del carcinoma epidermoide. Los sitios de interés científico más revisados fueron las revistas de las áreas de Medicina Oral y Cirugía Maxilofacial, Cirugía de cabeza y cuello, Patología bucal, Patología de cabeza y cuello, Otorrinolaringología y Oncología. En todos los casos se incluyeron los estudios con al menos 100 casos; cuando se estudiaron varias localizaciones anatómicas se incluyeron estudios con al menos 50 casos de cada una de ellas.

Clasificación de los factores pronósticos en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

- Dependientes de la enfermedad
- Dependientes del paciente
- Dependientes del tratamiento
- Dependientes de la institución

DEPENDIENTES DE LA ENFERMEDAD

➤ DEPENDIENTES DEL TUMOR

Factores clínicos:

- Localización
- Tamaño tumoral
- Forma clínica
- Grosor tumoral

Factores biológicos moleculares:

- Virus del papiloma humano (por sus siglas en inglés HPV)
- Virus Epstein-Barr
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
- Proteína p21 (la familia del gen ras contiene genes que están estructuralmente relacionados y codificadas por la proteína ras p21)
- Gen supresor de tumores: p53
- Sistema de reparación no homóloga por unión de extremos
- Los mecanismos de reparación por excisión de nucleótidos
- p16/ciclina D1 (proteína que controla la progresión a la fase G1, proteína p16 codificada por el gen supresor de tumor)
- Perfiles de expresión génica en estudios de microarrays
- Enzima ciclooxigenasa-2: COX-2
- E-cadherina
- Citoquinas
- c-myc (factor que regula la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular)
- Rb (primer gen supresor de tumores que se aisló en mamíferos)
- Otros FP moleculares

Factores histopatológicos:

- Tipo histológico
- Grado de diferenciación
- Permeabilidad vascular y linfática
- Angiogénesis y densidad microvascular

- Infiltración perineural
- Satelitosis tumoral
- Patrón de infiltración tumoral

Factores imagenológicos:

- Hipoxia tumoral
- Perfusión tumoral
- Proliferación celular
- Apoptosis
- Angiogénesis
- Estado de los receptores tumorales

➤ **DEPENDIENTES DE LAS METÁSTASIS REGIONALES**

Factores clínicos:

- Localización (niveles del cuello)
- Tamaño
- Forma
- Número
- Fijación

Factores histopatológicos:

- Extensión extracapsular
- Depósito tumoral en tejidos blandos

➤ **DEPENDIENTES DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA**

DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- Edad
- Comorbilidad
- Estado nutricional
- Genética
- Estado inmunológico
- Estilos de vida (hábitos tóxicos)

DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento
- Tratamientos previos y respuesta
- Márgenes quirúrgicos
- Clasificación de análisis divisorio con método recursivo

DEPENDIENTES DE LA INSTITUCIÓN

- Medios diagnósticos y de tratamiento
- Personal médico y paramédico

Descripción de los factores pronósticos en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Dentro de los factores dependientes de la enfermedad, específicamente los dependientes del tumor, los factores pronósticos más importantes son: la

localización del tumor primario, la profundidad en milímetros de la invasión tumoral (espesor tumoral), la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, la infiltración perineural y la permeabilidad vascular y linfática.

Localización del tumor: la localización del tumor impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para enviar metástasis ganglionares y esta capacidad, a su vez, se relaciona en forma inversamente proporcional a la distancia del tumor a la lengua; mientras más alejado está el tumor de la lengua la posibilidad de metástasis ganglionares es menor.⁹ Los tumores del piso de la boca tienen más metástasis que los de la encía y estos más que los de la mucosa yugal y así sucesivamente.

En general, el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua es peor que el de los pacientes con carcinomas originados en la mucosa de la cavidad oral, fenómeno principalmente relacionado con la mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales; los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.¹⁰

Grosor tumoral: el aumento de la profundidad y la invasión y la proliferación microvascular causada por el crecimiento neoplásico aumenta la proximidad a los vasos sanguíneos y linfáticos y, por lo tanto, facilita la capacidad del tumor de metastatizar.

En la nueva clasificación TNM del Comité Americano de cáncer se recomienda el registro del espesor máximo tumoral, aunque por el momento no se introduce en la clasificación por estadios. En un futuro, cuando los estudios confirmatorios multicéntricos sean más numerosos, este factor podría ser reconocido como uno de los integrantes específicos y singulares del sistema TNM para la cavidad oral y perfeccionaría su capacidad pronóstica.¹¹

El concepto de profundidad tumoral hace referencia al espesor máximo de un tumor expresado en milímetros, determinado mediante medición micrométrica perpendicular desde la superficie del tumor al punto más profundo de invasión tumoral; se excluye la zona de queratina y el exudado inflamatorio.⁹

El espesor tumoral exacto a partir del que el pronóstico se ensombrece ha sido tema de discusión, este valor varió entre 1.5 y 6mm hasta que el meta-análisis de Huang (16 estudios y 1 136 pacientes) demostró, con nivel de evidencia 1, que a partir de 4mm la tasa de metástasis ganglionares aumenta. El espesor tumoral es el factor pronóstico más importante en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello en etapas iniciales sin ganglios palpables; el pronóstico es mejor con espesor tumoral de menos de 4mm.¹²

Sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): el EGFR es una proteína transmembrana que se sobreexpresa en 80 a 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en las mucosas del área de la cabeza y el cuello; la familia EGFR tiene cuatro receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2(erb-B2/neu), HER-3(erb-B3) y HER-4(erb-B4); cuando el EGFR se activa estimula la proliferación celular, actúa en la diferenciación celular, inhibe la apoptosis, aumenta la movilidad

celular y estimula la angiogénesis; en síntesis, favorece un “fenotipo metastático”.¹³

La sobreexpresión de los EGFR está presente en el 90% de los tumores de cabeza y cuello, estudios recientes indican que se asocia con una reducción de la supervivencia global y de la supervivencia libre de recurrencia; también se ha relacionado con la resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia.¹⁴ Esta sobreexpresión de EGFR o la amplificación del gen son factores de mal pronóstico en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, que están asociados con una disminución tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global de los pacientes.¹⁵

Kumar y colaboradores (2008) han demostrado que la sobreexpresión de EGFR se asocia con una disminución de la tasa de respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción y de la supervivencia global en pacientes con carcinoma de orofaringe sometidos a protocolo de preservación de órgano.¹⁶

Infiltración perineural: la invasión perineural es un proceso distintivo de la extensión del cáncer definido como la presencia del tumor en las vainas nerviosas; fue descrita por primera vez en el cáncer de cabeza y cuello y ha sido considerada un factor pronóstico patológico infravalorado.^{17,18}

La vía perineural constituye un cambio importante para la propagación tumoral; ninguna localización ni histología son inmunes a este tipo de crecimiento. El carcinoma de células escamosas y sus variantes, así como los tumores de glándulas salivales menores, especialmente el carcinoma adenoideo quístico, pueden presentar este tipo de diseminación. La recidiva local aumenta la probabilidad de afectación perineural; el tumor puede propagarse a través de esta vía a la base del cráneo.¹⁹

La invasión perineural ha sido demostrada en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello en un rango entre 12 y 80% y asociada con un pobre pronóstico. Este factor ha sido utilizado como criterio de selección de pacientes para tratamiento postoperatorio con quimioterapia en adición a ello y ha sido también adoptado como criterio de riesgo en la necesidad de indicar tratamiento con radioterapia postoperatoria o quimioterapia en las pautas de tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello en el National Comprehensive Cancer Network de 2013.¹¹

Shyh-Kuan y colaboradores²⁰ realizaron una profunda investigación en el período de 2001 a 2009 en un total de 190 pacientes con carcinoma de lengua, evaluaron el riesgo y las implicaciones clínicas de la infiltración perineural en esta enfermedad en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Veteranos Retirados de Taipéi de China y demostraron que la infiltración perineural no fue un indicador en la recurrencia local pero sí un indicador independiente para la metástasis cervical, compatible con el concepto de que la infiltración perineural representa un proceso de metástasis distinto, no la sencilla migración celular del tumor a través de un plano más resistente; por otra parte demostraron una estrecha relación entre el grosor tumoral y la infiltración perineural.^{17,18}

Permeabilidad vascular y linfática: se considera invasión microvascular aquella que puede afectar los vasos linfáticos, las arterias y las venas. Es un factor de un alto valor pronóstico y su implicación se basa en la posible relación con el desarrollo de las metástasis. Varios estudios han encontrado que la

invasión microvascular se comporta como un factor independiente, además de encontrar una clara relación entre la presencia de microémbolos linfáticos y el desarrollo de enfermedad regional, con su implicación pronóstica consiguiente.¹⁹

El incremento de superficie de contacto entre las células tumorales invasoras y el endotelio linfático hiperplásico y el aumento de la permeabilidad vascular y la presión baja del líquido linfático son factores que podrían explicar el papel de la linfangiogénesis en el desarrollo del cáncer.

Es evidente, ante estas interrogantes, que se requiere esclarecer muchos de los aspectos todavía oscuros de la neolinfangiogénesis tumoral. De cualquier manera, es innegable que el estudio biomolecular de la linfangiogénesis ha rendido algunos frutos para entender mejor la fisiopatología de la diseminación neoplásica y ha extendido su uso como marcador pronóstico de algunos cánceres.²¹

Factores dependientes de la enfermedad asociados a las metástasis regionales y a distancia

Enfermedad metastásica regional (N): desde hace varios años ha sido aceptado que el estadio ganglionar cervical metastásico es el factor pronóstico más importante en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y los hallazgos patológicos, como resultados del estudio de la disección cervical, son una muestra más exacta del pronóstico que el estadio clínico solamente. En los últimos años el uso rutinario de imágenes por resonancia magnética y otras técnicas de exploración han mejorado enormemente la exactitud del estado del cuello con técnicas no invasivas, lo que permite una mejor planificación del tratamiento.²²

La presencia de ganglios metastásicos depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y, en etapas iniciales, de la profundidad de invasión en milímetros. La tasa de ganglios metastásicos ocultos en los pacientes con cáncer de lengua y piso de boca es de 35%, cifra que justifica el tratamiento cervical, el no hacerlo impacta como factor pronóstico adverso e incrementa la recurrencia regional; solo el 20% de ellas son rescatadas.²³

El factor N es función del número de ganglios linfáticos afectados, de su tamaño y de su lateralidad de tal manera que cuanto mayor sea el número de ganglios afectados mayor será el tamaño de estos; si se detectan, además, en los dos lados del cuello, peor será el pronóstico independientemente del resto de factores y del propio tratamiento. En los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello el factor N, especialmente la existencia de N2-N3, es el factor más importante de respuesta al tratamiento y de supervivencia.²⁴

Infiltración tumoral alrededor de los ganglios metastásicos (extensión extracapsular ganglionar): la infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos periganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, impacta negativamente en el pronóstico. Desde hace más de 20 años se sabe que la invasión extracapsular ganglionar implica mayor posibilidad de recurrencia regional; la ruptura capsular, aún en un solo ganglio metastásico, identifica pacientes de alto riesgo.⁹

La presencia de invasión extranodal en los nódulos linfáticos cervicales refleja un cambio adverso importante en el comportamiento de los tumores de cabeza y cuello, con un dramático efecto sobre la oportunidad de cura del paciente. El

índice de extensión extracapsular está relacionado con el tamaño del tumor y también tiene correlación estrecha con otras variables histológicas adversas como la invasión perineural, la pobre diferenciación y los márgenes quirúrgicos involucrados.²⁵

Richard y colaboradores,²⁶ en el año 2010, realizaron un estudio de la influencia de la extensión extracapsular en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de cavidad bucal en un total de 489 pacientes que fueron tratados con intervención quirúrgica en el período desde 1992 hasta el año 2002 en el Centro de tratamiento sobre la práctica basada en la evidencia en la Universidad Edge Hill en Lancashire, Reino Unido.

A un total de 400 pacientes se les realizó disección cervical como parte del tratamiento: 101 (25%) presentaban extensión extracapsular, en 78 (20%) se encontraron ganglios positivos sin extensión extracapsular y los restantes 221 (55%) fueron pN-negativos (sin ganglios positivos). La supervivencia a cinco años de los pacientes con extensión extracapsular fue de 23%, comparado con el 52% de los que tenían ganglios positivos sin extensión extracapsular y del 63% para los pacientes pN negativo, que confirma el peor pronóstico para los pacientes con extensión extracapsular.

Otro hallazgo importante fue que cuando se encontró extensión extracapsular en los niveles ganglionares cervicales 3, 4 y 5 no tuvieron peor pronóstico que cuando se presentaba en los niveles 1 y 2; esta conclusión refuerza el valor de la extensión extracapsular per se como una variable pronóstica.²⁶

Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Estado de los márgenes quirúrgicos (BSQ): los márgenes quirúrgicos positivos incrementan el riesgo de mortalidad 2.5 veces cuando se compara con márgenes negativos, la supervivencia es 39 vs 79% respectivamente, el margen quirúrgico mínimo debe ser mayor de 3mm en el análisis histológico final y cada milímetro de margen negativo incrementa el control local, por lo que es importante decidir en la evaluación inicial, de acuerdo a las características del tumor (oncotipo, sitio, tamaño, subsitios infiltrados), si es posible ofrecer este margen; de no ser así, el paciente es candidato a otra variedad terapéutica antes de la intervención quirúrgica para mejorar el pronóstico.²⁷

Los márgenes quirúrgicos negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante pero sí identifican pacientes con riesgo de segundo primario; el advenimiento de la evaluación mucosa preoperatoria con quimioluminiscencia y fluorescencia podrían, en un futuro, facilitar la resección mucosa.²⁸

Pingling y colaboradores²⁹ realizaron un estudio de 417 pacientes en el período comprendido desde 1992 hasta 2005 con diagnóstico de cáncer del piso de la boca, la orofaringe y la hipofaringe en el Hospital Universitario de Regensburg, en Alemania y encontraron que la supervivencia a dos años para los pacientes con márgenes negativos o positivos reintervenidos fue de 90 y 91%, comparado con una supervivencia a dos años de 72% y 58% y una supervivencia a cinco años del 49% a 40% para los pacientes con márgenes positivos que no llevaron tratamiento quirúrgico; demostraron el efecto negativo sobre la supervivencia y como factor pronóstico negativo en la evolución de la enfermedad.

Respuesta a la quimioterapia: la respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción y a la radioterapia, en menor medida, se considera uno de los factores pronósticos más importantes, de manera que el alcanzar una respuesta completa tras quimioterapia, especialmente si es una respuesta completa histológica, se ha mostrado en diversos estudios como el factor pronóstico favorable más importante.³⁰ Otro punto decisivo es que los pacientes que alcanzan respuesta completa pueden preservar el órgano sin comprometer la supervivencia.³¹ La respuesta obtenida tras la quimioterapia de inducción tiene significado pronóstico en el tratamiento del cáncer de laringe y de hipofaringe, sobre todo si la respuesta es completa; además, la cantidad de respuesta alcanzada está relacionada con una mejor supervivencia y con una mayor probabilidad de evitar la intervención quirúrgica en las estrategias de preservación del órgano.

El empleo de taxanos (docetaxel y paclitaxel) conjuntamente con el cisdiaminodicloroplatino y el 5 fluoracilo en el tratamiento de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello metastásicos o recurrentes ha mostrado una gran actividad sin presentar resistencia cruzada con el cisplatino y con un perfil de toxicidad similar al del esquema clásico de cisdiaminodicloroplatino y el 5 fluoracilo.³²

Factores pronósticos dependientes del paciente

Edad: históricamente se ha reconocido la edad como un factor pronóstico; en general, los pacientes menores de 40 años no tienen tumores asociados a consumo de alcohol y de tabaco, los factores de riesgo en este grupo de pacientes se encuentran en estudio y probablemente tengan relación con la infección del HPV. El valor de la edad como factor pronóstico es discutible, anteriormente se había considerado que los pacientes menores de 40 tenían pronóstico desfavorable; sin embargo, recientemente, y con base en un análisis de 19 681 pacientes, Goldenberg y colaboradores han informado que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad en forma estadísticamente significativa.³³ La asociación de diversos factores clínicos, incluida la edad de más de 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, muy probablemente por el tiempo de intoxicación debida al alcohol y al tabaco.³⁴

Estilos de vida: el tabaco y el alcohol son reconocidos factores de riesgo del cáncer bucal, laríngeo, faríngeo hipofaríngeo y nasofaríngeo; se observa una relación dosis-respuesta entre su consumo y la aparición de estos cánceres y también una fuerte interacción entre ellos.³⁵

Comorbilidad: un factor que tiene un alto potencial como variable pronóstica es la comorbilidad. Factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma escamoso de cabeza y cuello como fumar y el abuso del alcohol contribuyen a la aparición de otras enfermedades también (por ejemplo: cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas, etc).³⁶

Datema y colaboradores,³⁷ en un análisis multivariado, encontraron que de 1 282 pacientes estudiados 500 tenían comorbilidad (36.4%) y algunos tenían condiciones de comorbilidad múltiples, lo que dio como resultado un total de 835 enfermedades de comorbilidad; la enfermedad cardiovascular, la respiratoria y las

enfermedades gastrointestinales fueron las más observadas. Los pacientes fueron distribuidos según el grado de severidad de la comorbilidad y por la principal afectación en tres grados: 1-bien compensado, 2-moderadamente descompensado y 3-descompensación severa (cuando un grado 2 presenta dos afectaciones en diferentes sistemas de órganos la severidad de la comorbilidad se designado como grado 3). Por ejemplo: las probabilidades de supervivencia a dos años en los pacientes que no presentaban comorbilidad fue de 75.0%, respecto al 67.0% que tenían grado 1 de comorbilidad, el 63.0% de probabilidad de supervivencia fue observado en los pacientes con grado 2 de comorbilidad y un 46.0% en pacientes con grado 3. El impacto del grado 3 de comorbilidad es comparable con el impacto de un tumor clasificado como T4 o el cuello clasificado como N2. Concluyeron que los pacientes con anemia crónica, enfermedad cardiovascular y enfermedad respiratoria tenían un peor pronóstico y un impacto sustancial en la supervivencia global.

Los factores pronósticos predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada, actualmente no existe un solo factor pronóstico determinante; la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo. No solo la etapa determina el tratamiento a seguir en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, los factores que mayor impacto oncológico tienen en el control local, regional y en la supervivencia son: la enfermedad metastásica regional (N), la infiltración tumoral alrededor de los ganglios metastásicos (extensión extracapsular ganglionar), la enfermedad metastásica a distancia (M), la localización y la extensión del tumor primario (T), la infiltración perineural, la permeabilidad vascular y linfática, la profundidad en milímetros de la invasión tumoral, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, el estado de los márgenes quirúrgicos, las comorbilidades del paciente y la respuesta a la quimioterapia.

En esta experiencia se encontró una relación directa entre el grosor tumoral y el peor pronóstico de la enfermedad, con aumento de la recidiva local y de la extensión regional. Por otra parte, se pudo comprobar que la infiltración perineural en el carcinoma de cabeza y cuello es una característica patológica importante predictiva de metástasis cervical, recurrencia cervical y pobre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

No cabe dudas que las metástasis cervicales regionales constituyen el factor pronóstico independiente más adverso en la evolución del paciente con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, hecho comprobado en la evolución de los pacientes en este centro, con una disminución en un 50% de la supervivencia global.

La extensión extracapsular es el factor histopatológico adverso más fuerte en la predicción de las recurrencias y, por si solo, puede ser considerado como razón suficiente para su inclusión en el pTNM y como decisión de conductas definitivas en el tratamiento ulterior del paciente; es sorprendente que la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) -American Joint Committee on Cancer (AJCC)- no haya adoptado aún la extensión extracapsular en el estadiamiento del cáncer de cabeza y cuello (pTNM).

La respuesta a la quimioterapia de inducción ha sido otro de los factores pronósticos que es de vital importancia. Es un procedimiento que permite seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar realmente del tratamiento más

eficaz, ahorrar la toxicidad asociada al tratamiento sistémico oncoespecífico a los pacientes menos sensibles y que el paciente se enfrente en mejores condiciones al tratamiento quirúrgico, con un mejor pronóstico en caso de necesitar este tratamiento y con la disminución de las complicaciones postquirúrgicas, además de que esta terapia previene las micrometástasis a distancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Al kassam Martínez D. Marcadores tumorales en la predicción de metástasis en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. [tesis] Oviedo: Universidad de Oviedo [Internet]. 2009 [citado 2 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/11102/UOV0051TDAKM.pdf?sequence=1>
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin [Internet]. 2010 [citado 24 Ene 2012]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20073/abstract>
3. Anuario Estadístico de Cuba 2009. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. 2010 [Internet]. 2010 [citado 18 Jun 2012]. La Habana: MINSAP. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2012/04/anuario-2011-e.pdf>
4. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M, Suárez C, et al. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. Head Neck [Internet]. 2010 [citado 24 Ene 2012]; 32(12):1693–1711. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21361/pdf>
5. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med [Internet]. 2008 [citado 21 Nov 2012]; 11(359):1143-54. Disponible en: http://enotes.tripod.com/head_neckCa2008.pdf
6. Avilés Jurado FJ. Comparación de los factores pronósticos en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello a partir de dos metodologías diferentes: análisis multivariante versus análisis de partición recursiva [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona [Internet]. 2009 [citado 2 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/10803/4343/1/fjaj1de1.pdf>
7. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2008 [citado 25 Mar 2010]; 100:261-269. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/100/4/261.full.pdf>
8. Flores-de la Torre C y cols. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Cir Cir [Internet]. 2010 [citado 12 Feb 2013]; 78:221-228. Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/download/Cirugia%20y%20Cirujanos/mayo-junio2010/esp/CIR%20CIR%203%20esp%206%20HUMANO.pdf>
9. Gallegos Hernández JF, Ortiz Maldonado AL, Rojas Orellana S, Minauro Muñoz G. Factores pronóstico en cáncer de boca. Acta Méd Gpo Áng [Internet]. 2010 [citado 2 Jul 2012]; 8(2):92. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2010/am102d.pdf>
10. Shaw RJ, McGlashan G, Woolgar JA, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, et al. Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2009 [citado 8 Dic 2012]; 47:356-359. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435608005317>
11. Head and neck cancers [Internet]. New York: NCCN practice guidelines in oncology – v1 2013 [actualizado 16 May 2013; citado 21 Abr 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

12. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cáncer* [Internet]. 2009 [citado 17 Abr 2012]; 115(7): 1489-1497. Disponible en: <http://xerxes.calstate.edu/pomona/articles/record?id=FETCH-LOGICAL-c1165-566075266a172e306602ecd157dd5636afb8bbc3609a34c56f0fb50cb9625d4f1>
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head-and-neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [citado 4 Sept 2012]; 354: 567-578. Disponible en: <https://mywebspace.wisc.edu/lbjohnson2/Reading%20List/C225%20H&N.pdf>
14. Shah NG, Trivedi TI, Tankshali RA, Goswami JV, Jetly DH. Prognostic significance of molecular markers in oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Head Neck* [Internet]. 2009 [citado 14 Oct 2012]; 31: 1544–1556. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21126/pdf>
15. Chung CH, Ely K, McGavran L, Varella-García M, Parker J, Parker N, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado 20 Nov 2012]; 24: 4170-6. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/25/4170.full.pdf>
16. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [citado 25 Mar 2011]; 26: 3128-37. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/26/19/3128.full.pdf>
17. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* [Internet]. 2009 [citado 1 Jun 2012]; 115: 3379–3391. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24396/pdf>
18. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2010 [citado 3 May 2013]; 21: 77–82. Disponible en: [http://www.cgfr.co.uk/article/S1359-6101\(09\)00108-7/pdf](http://www.cgfr.co.uk/article/S1359-6101(09)00108-7/pdf)
19. Duarte Ruiz B, Cuesta Gil M, Navarro Cuellar I, Castrillo Tambay M. Cáncer de cavidad oral: generalidades y diagnóstico precoz. En: Navarro Vila C. *Cirugía Oral* [Internet]. 2^{da} ed. Madrid: Aran Ediciones, S.A.; 2008. p. 523-566 [citado 10 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.revistaodontologica.saludcontinental.mx/2011/04/28/cirugia-oral-carlos-navarro/>
20. Shyh-Kuan T, Wing-Yin L, Pen-Yuan C, Shyue-Yih C. Risk and clinical implications of perineural invasion in t1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck*. [Internet]. 2011 [citado 11 Feb 2013]; 132: 420-455. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21846/pdf>
21. Utrera-Barillas MD, Castro-Manrreza ME, Gutiérrez-Rodríguez M, Benítez-Bribiesca L. Linfangiogénesis en el cáncer y su papel en la diseminación metastásica. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2009 [citado 2 Mar 2013]; 145: (1)51-60. Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=56008&id_seccion=213&id_ejemplar=5667&id_revista=48
22. Jones AS, Goodyear PW, Ghosh S, Husband D, Helliwell TR, Jones TM. Extensive Neck Node Metastases (N3) in Head and Neck Squamous Carcinoma: Is Radical Treatment Warranted? *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011 [citado 5 May 2012]; 144(1): 29-35. Disponible en: <http://oto.sagepub.com/content/144/1/29.full.pdf+html>
23. Sun GW, Tang EY, Yang XD, Hu QG. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2009 [citado 13 Ago 2012]; 20: 1093-

1096. Disponible en:

http://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2009/07000/Salvage_Treatment_for_Recurrent_Oral_Squamous_Cell.28.aspx

24. De Vita VT, Vincent T, Lawrence, Theodore S, Rosenberg, Steven A. Principles & Practice of Oncology [Internet]. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008 [citado 11 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.book4doc.org/devita-hellman-and-rosenbergs-cancer-principles-practice-of-oncology-8th-ed/#>
25. Murthy V, Agaewal JP, Ghosh Lascar S, Gupta T, Budrukkar A, Pait P. Analysis of prognostic factors in 1180 patients with oral cavity primary cancer treated with definitive or adjuvant radioterapy. J Cancer Res Therap [Internet]. 2010 [citado 11 Ene 2012];6(3):282-289. Disponible en: <http://www.cancerjournal.net>
26. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Evans C, et al. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. Head Neck [Internet]. 2010 [citado 18 Sept 2012];32(6):714-722. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19827119>
27. Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Devaney KO. Which is the single most important factor in deciding the management and determining the prognosis of head and neck cancer? Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2010 [citado 11 Ene 2013];267(3):325-26. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00405-009-1114-5.pdf>
28. Nason RW, Binhamed A, Pathak KA, Abdoh AA, Sándor GK. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod [Internet]. 2009 [citado 16 Sept 2012];197:625-629. [aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yroe/article/S1079-2104\(08\)00838-X/pdf](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yroe/article/S1079-2104(08)00838-X/pdf)
29. Pingling K, Gleich O, Hubner G, Strutz J. Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. Head Neck [Internet]. 2010 [citado 10 Mar 2012];32:1479-1484. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21349/pdf>
30. Bussu F, Micciche F, Rigante M, Dinapoli N, Parrilla C. Oncologic outcomes in advanced laryngeal squamous cell carcinomas treated with different modalities in a single institution: a retrospective analysis of 65 cases. Head Neck [Internet]. 2012 [citado 19 May 2013];34:573-579. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21785/pdf>
31. Smee RI, De-loyde KJ, Broadley K, Williams JR. Prognostic factors for supraglottic laryngeal carcinoma: importance of the unfit patient. Head Neck [Internet]. 2013 [citado 19 May 2013];35(7):949-58. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.23061/pdf>
32. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Non surgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2012 [citado 25 Ene 2013];30. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.43.6097>
33. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak CS. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. Oral Oncol [Internet]. 2009 [citado 15 May 2012];45(8):e57-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362043>
34. Arduino PG, Carrozo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E, et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2008 [citado 4 Dic 2012];66(8):1570-1579. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18634942>

35. Jeannette PR, Varela-Lema L, Barros JM. La ocupación como factor de riesgo del cáncer oral y de faringe. Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]. 2010 [citado 22 Jul 2011]; 61(5): 375–383. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/102/102v61n05a13155537pdf001.pdf>
36. Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, et al. Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. Head Neck [Internet]. 2010 [citado el 25 de marzo de 2010]; 32: 148–153. [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536763>
37. Datema FR, Ferrier MB, Van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. Head Neck [Internet]. 2010 [citado 24 Jun 2013]; 32: 728–736. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.21245/pdf>

Recibido: 19- 9-13

Aprobado: 23-10-13

Yuniesky Jiménez Rodríguez. Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)271745. Correo electrónico: yunieskyjr@hmmg.vcl.sld.cu