

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Metástasis cervicales del carcinoma epidermoide de maxilar superior: comparación con el carcinoma de lengua y evaluación del pronóstico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Thomas Santamaría

Directores

Carlos Navarro Vila
Julio Acero Sanz

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



***“METÁSTASIS CERVICALES DEL CARCINOMA
EPIDERMOIDE DE MAXILAR SUPERIOR:
COMPARACIÓN CON EL CARCINOMA DE LENGUA
Y EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO”.***

TESIS DOCTORAL

AUTOR

ALEJANDRO THOMAS SANTAMARÍA

MADRID, 2015

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



***“METÁSTASIS CERVICALES DEL CARCINOMA
EPIDERMOIDE DE MAXILAR SUPERIOR:
COMPARACIÓN CON EL CARCINOMA DE LENGUA Y
EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO”.***

TESIS DOCTORAL

AUTOR

ALEJANDRO THOMAS SANTAMARÍA

DIRECTOR

PROFESOR DOCTOR CARLOS NAVARRO VILA

CO-DIRECTOR

DOCTOR JULIO ACERO SANZ

MADRID, 2015

TESIS DOCTORAL

El Doctor Profesor **Carlos Navarro Vila**, Catedrático de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Profesor Jefe del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Y

El Doctor Julio Acero Sanz, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá de Madrid, Jefe del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral realizada por Alejandro Thomas, Licenciado en Medicina y Cirugía, titulada “Metástasis cervicales en el carcinoma epidermoide de maxilar superior: comparación con el cáncer de lengua y evaluación del pronóstico” ha sido realizada bajo nuestra supervisión y a nuestro juicio reúne los requisitos de calidad científica en su diseño, desarrollo y conclusiones, necesarias para que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid y a los efectos oportunos lo hacemos constar.

Fdo. Profesor Doctor
Carlos Navarro Vila

Fdo. Doctor
Julio Acero Sanz

A mis hijos Adrián y Alejandra

A mí mujer Laura por su comprensión y estímulo

y

A mis padres por su apoyo incondicional.

TESIS DOCTORAL

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio ha sido posible gracias al **Profesor Doctor Carlos Navarro Vila** promotor científico de este proyecto, a quien deseo expresar mi profundo agradecimiento por su tutela, enseñanzas y confianza en mí para llevarlo a cabo.

Agradezco al Doctor Julio Acero Sanz su estímulo, consejos y por dedicarme toda su atención, tiempo y ayuda científica.

A los doctores Ana Adela Ramírez Bosca y Carlos Navarro Vila por su juicio crítico y aportación de su experiencia.

Al Médico Especialista Antonio Valdivia por resolver mis dudas y dedicarme su tiempo.

A los Médicos Especialistas Cristina Maza Muela y Belén Leno Dasi por ayudarme con los tramites y facilitarme la tarea.

Quiero agradecer también la labor del personal del Archivo de Historias Clínicas del Hospital Gregorio Marañón, el personal de la Biblioteca tanto del Hospital Gregorio Marañón como del Hospital Vinalopo.

Y por último me gustaría agradecer su labor de información y eficacia en las tareas burocráticas de la Secretaria del Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UICC: Union for International Cancer Control

ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors.

RIC: rango intercuartilico.

N0: ausencia de ganglios linfáticos

N+: ganglios linfáticos positivos; infiltrados por tumor.

VCFB: vaciamiento cervical funcional bilateral

VCFI: vaciamiento cervical funcional ipsilateral

VCRMI: vaciamiento cervical radical modificado ipsilateral

VCRMB: vaciamiento cervical radical modificado bilateral.

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

SNF: sinus and nasal floor

JSHNC: Japan Society Head and Neck Cancer.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1) INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. HISTORIA DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL.....	14
1.2. CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CAVIDAD ORAL: GENERALIDADES..	19
1.2.1 Definición.....	19
1.2.2 Anatomía del maxilar superior	20
1.2.3 Epidemiología y etiología.....	25
1.2.4 Diagnóstico.....	29
1.2.5 Tratamiento.....	33
1.2.6 Pronóstico.....	36
1.2.7 Perspectivas de futuro.....	38
1.3. DISEMINACIÓN METASTASICA DEL CARCINOMA ORAL.....	39
1.3.1 Drenaje linfático cervical.....	39
1.3.2 Clasificación de los ganglios linfáticos cervicales.....	40
1.3.3 Metástasis linfáticas del carcinoma de cavidad oral.....	42
1.4. TRATAMIENTO DEL CUELLO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CAVIDAD ORAL.....	47
1.4.1 Manejo del cuello con ganglios positivos (N+).....	47
1.4.2 Manejo del cuello clínicamente negativo. (N0).....	49
1.4.3 Biopsia del ganglio centinela.....	50
1.4.4 Controversias en el manejo del cuello N0 en el carcinoma epidermoide oral de maxilar superior.....	51

2) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....53

2.1 Hipótesis.....54

2.2 Objetivos.....54

2.4 Justificación del estudio.....55

3) MATERIAL Y MÉTODOS.....57

3.1 ESTUDIO OBSERVACIONAL.....58

3.1.1 Tipo de estudio y diseño.....58

3.1.2 Marco del estudio.....58

3.1.3 Fuente de datos.....60

3.1.4 Población de Estudio.....61

3.1.4.1 Metodología de la selección y obtención de la muestra.....61

3.1.4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....64

3.1.4.3 Tamaño muestral.....66

3.1.5 Protocolo de diagnóstico tratamiento y manejo de los casos.....66

3.1.6 Periodo de estudio.....67

3.1.7 Recogida de datos.....	68
3.1.8 Ética y legislación.....	71
3.1.9 Medida de las variables y descripción de las variables	
3.1.9.1 Datos sociodemográficos.....	71
3.1.9.2 Datos clínicos.....	72
3.1.9.3 Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos.....	77
3.1.9.4 Datos del manejo del paciente.....	79
3.1.9.5 Datos del estudio histopatológico de la muestra.....	87
3.1.9.6 Datos de seguimiento.....	88
3.1.10 Evaluación de los resultados	
3.1.10.1 Metodología para la evaluación de los resultados..	89
3.1.10.2 Presentación de los resultados.....	92
3.1.11 Métodos estadísticos aplicados.....	92
3.1.12 Tratamiento de la bibliografía	
3.1.12.1 Fuentes bibliográficas.....	94
3.1.12.2 Citación de la bibliografía.....	95

3.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA SOBRE EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE REBORDE ALVEOLAR MAXILAR Y PALADAR DURO.....	96
--	----

3.2.1 Búsqueda sistemática de artículos.....	96
--	----

3.2.2 Proceso de selección.....	96
---------------------------------	----

3.2.3 Análisis de los resultados.....	98
---------------------------------------	----

4) RESULTADOS.....100

4.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO OBSERVACIONAL.

4.1.1 Muestra	101
---------------------	-----

4.1.2 Análisis descriptivo de la cohorte de carcinoma de maxilar superior.	
--	--

4.1.2.1 Datos sociodemográficos.....	104
--------------------------------------	-----

4.1.2.2 Datos clínicos.....	107
-----------------------------	-----

4.1.2.3 Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos.....	112
---	-----

4.1.2.4 Datos del manejo del paciente.....	115
--	-----

4.1.2.5 Datos del estudio histopatológico de la muestra....	117
---	-----

4.1.2.6 Datos del seguimiento.....	118
------------------------------------	-----

4.1.3 Análisis bivalente de la cohorte de carcinoma de maxilar superior.....	119
--	-----

4.1.4	Análisis de supervivencia en el carcinoma de maxilar superior.....	126
4.1.4.1	Análisis de causas de muerte y letalidad por cancer maxilar.....	126
4.1.4.2	Análisis de supervivencia a los 5 años por el método de Kaplan-Meier.....	127
4.1.5	Análisis descriptivo de la cohorte de carcinoma de lengua.	
4.1.5.1	Datos sociodemográficos.....	132
4.1.5.2	Datos clínicos.....	135
4.1.5.3	Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos.....	138
4.1.5.4	Datos del manejo del paciente.....	142
4.1.5.5	Datos del estudio histopatológico de la muestra ...	144
4.1.5.6	Datos del seguimiento.....	145
4.1.6	Análisis bivalente de la cohorte de carcinoma de lengua.	146
4.1.7	Análisis de supervivencia en el carcinoma de lengua.....	153
4.1.7.1	Análisis de causas de muerte y letalidad por cancer de lengua.....	153
4.1.7.2	Análisis de supervivencia a los 5 años por el método de Kaplan-Meier.....	154

4.1.8 Comparación de cohorte de carcinoma maxilar y de carcinoma de lengua.....	159
4.1.8.1 Medidas de asociación.....	159
4.1.8.2 Medidas de impacto.....	160
4.1.8.3 Comparación de curvas de supervivencia.....	162
4.2 RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	165
4.2.1 Resultados de la búsqueda de artículos.....	165
4.2.2 Descripción de los resultados de la bibliografía encontrada.....	166
5) DISCUSIÓN	170
5.1. Discusión del riesgo de metástasis cervical en carcinoma epidermoide de reborde alveolar y paladar duro: comparación con el carcinoma de lengua.....	171
5.2. Discusión del análisis de supervivencia en el carcinoma epidermoide de reborde alveolar y paladar duro: comparación con el carcinoma de lengua.....	184
5.3. Discusión de la revisión sistemática de la literatura.....	195
5.4. Discusión del análisis descriptivo y del análisis bivalente.....	200

5.5 Limitaciones del estudio.....237

6) CONCLUSIONES.....246

BIBLIOGRAFÍA.....249

RESUMEN

Introducción

La mayoría de los tumores de la cavidad oral son carcinomas epidermoides y afectan fundamentalmente a dos localizaciones: lengua y suelo de boca. Los tumores de la lengua y el suelo de boca tienen propensión a metastatizar en los ganglios linfáticos del cuello incluso en estadios tempranos.

Los tumores malignos del reborde alveolar del maxilar superior y paladar son raros. Constituyen un 3% de los tumores de cavidad oral y sólo la mitad de ellos son carcinomas epidermoides.

A finales del siglo XX se consideraba que este tipo de tumores tenían un potencial de diseminación regional bajo. En las últimas dos décadas han surgido estudios que sugieren lo contrario.

En general, cuando detectamos metástasis cervicales debemos tratarlas, siendo el tratamiento estandar la cirugía de vaciamiento cervical radical o radical modificado.

Decidir cuando tratar profilácticamente el cuello es un tema controvertido. Los trabajos de Weiss y Pittman establecieron el límite en un 15-20% de posibilidades de desarrollar diseminación linfática cervical para recomendar tratar un cuello inicialmente negativo.

Hipótesis y objetivos.

La hipótesis principal de este estudio es que existe un riesgo de metástasis cervicales por encima del 15% en el carcinoma epidermoide de maxilar superior y que es similar a otros tumores de cavidad oral como por ejemplo: el carcinoma de lengua.

Los objetivos principales son: definir el riesgo de metástasis cervicales y evaluar la supervivencia en el carcinoma escamoso de maxilar superior comparándolo con el carcinoma escamoso de lengua. También evaluar el conocimiento actual sobre la materia mediante una revisión bibliográfica sistemática.

Material y Métodos.

Consiste en un estudio observacional multicéntrico de cohortes retrospectivas. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de maxilar superior que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Además se incluyó un número equivalente de pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de lengua. Los pacientes fueron tratados por los Servicios de: Cirugía Oral y Maxilofacial u Otorrinolaringología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid entre Enero de 1990 y Enero de 2012. También se incluyeron pacientes tratados en 2 Clínicas Privadas: en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Clínica Navarro Vila de

Madrid y en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial del Instituto Maxilofacial Dr. Acero de Madrid.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de ambas cohortes.

Se realizó un análisis bivariante entre los principales factores de riesgo y la presencia de metástasis cervicales. Se aplicaron los test de chi-cuadrado y el test exacto de Fischer (cuando no se cumplían las frecuencias teóricas esperadas para realizar Chi-cuadrado). Se realizó un análisis de la supervivencia de ambas cohortes mediante curvas de Kaplan Meier y test de log-rank. Se compararon ambas cohortes analizando: el riesgo relativo de metástasis cervicales en el carcinoma de lengua respecto al carcinoma del maxilar superior y comparando la razón de letalidad. También se realizaron comparaciones de las curvas de supervivencia mediante el test log-rank. Se utilizó el programa STATA 9.1. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos; PUBMED y COCHRANE. De los resultados obtenidos se seleccionaron los artículos mediante unos estrictos criterios de inclusión y exclusión para analizar los resultados.

Resultados

Se seleccionaron 37 pacientes con carcinoma escamoso de maxilar superior (alveolo, encía y paladar superior) y un número equivalente de pacientes con carcinoma escamoso de lengua. En total 74 pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral.

La muestra de carcinoma maxilar está constituida por 18 varones (48.64%) y 19 mujeres (51.35%). La edad media fue de 69 años. El 65 % de los pacientes nunca había fumado y la localización más frecuente fue el reborde alveolar. El grupo de teórico bajo riesgo de metástasis cervical (T1-T2) está constituido por 56.75%. En la mayoría de los casos (94,59%) se optó por la cirugía como tratamiento de los tumores. En un 5.4% se realizó radioterapia como único tratamiento.

Un 40% de los pacientes sufrieron recidivas locales. Las recurrencias cervicales durante el periodo de seguimiento fue 13 %. La incidencia acumulada de metástasis cervical fue de 19%. No se realizaron vaciamientos cervicales profilácticos.

La tasa de letalidad a los 5 años fue de 35%, siendo la tasa de letalidad en el primer año del 22%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 46%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las muertes por recidiva local y las que se debieron a recurrencia cervical (con o sin progresión local).

La muestra de carcinoma de lengua está constituida por 23 varones (62.16 %) y 14 mujeres (37.84 %). La edad media fue de 67 años. El 43.25 % de los pacientes es fumador activo en el momento del diagnóstico. 62.16% de los tumores estaban situados en el borde lateral de la lengua. El 83.78 % de los tumores de la serie fueron tumores (T1 y T2).

En el 100 % de los pacientes se optó por la cirugía como tratamiento inicial de los tumores. En un 18.92% se trató con radioterapia adyuvante y un 21.62% se decidió realizar radio y quimioterapia concomitante. En la mayoría de los casos se hizo vaciamiento cervical (86%).

Un 27% de los pacientes sufrieron recidivas locales y en un 16 % segundos tumores de cavidad oral. Las recurrencias durante el periodo de seguimiento fueron del 16%.

La incidencia acumulada de metástasis cervical fue del 38%.

En el análisis bivariante, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso de la variable "tamaño tumoral". ($p < 0.007$)

La tasa de letalidad a los 5 años fue de 35%, siendo la tasa de letalidad en el primer año del 3%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 51%.

Cuando se comparan ambas cohortes se observa un riesgo relativo de aparición de metástasis ($RR = 1.9$ $p < 0.07$). La letalidad a los 5 años es igual .en ambas cohortes pero existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la letalidad en el primer año ($p < 0.02$).

No existen diferencias significativas cuando se comparan ambas curvas de supervivencia. ($p < 0.6$).

Revisión sistemática: se seleccionaron 10 artículos de un total de 1312.

El 100% eran estudios retrospectivos y el 50% eran artículos de autores de origen chino. El periodo de estudio fue variable de 6 a 44 años y las muestras de los estudios también fueron muy variables con rango de 33 a 155 pacientes. La incidencia de metástasis global mostró variabilidad con un rango de 19% al 58%.

La incidencia de metástasis ocultas cervicales en el seguimiento tuvo un rango de 1% al 17%. La incidencia de recurrencias cervicales tuvo un rango del 3 al 25%.

A la hora de valorar los datos de supervivencia y el seguimiento de los pacientes los estudios muestran gran heterogeneidad y no analizan siempre los mismos parámetros.

Conclusiones

El riesgo global de metástasis cervicales en el carcinoma escamoso de maxilar superior, en este estudio, supera el 15% pero no el riesgo de recurrencias ni de metástasis ocultas. El carcinoma maxilar tiende a asociarse con un menor riesgo de metástasis cervicales respecto al carcinoma de lengua. Sería necesario confirmar esta tendencia continuando el estudio con un mayor tamaño muestral. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años de ambos tumores. Aunque al analizar las curvas de Kaplan Meier y las tasas de letalidad destaca una alta proporción de muertes durante el primer año de seguimiento en el carcinoma de maxilar superior que no

se observa en el carcinoma de lengua y que es estadísticamente significativa. Existe una tendencia uniforme en la literatura a observar una incidencia global de metástasis cervicales alta por lo que los autores recomiendan realizar vaciamientos cervicales profilácticos en los casos NO clínicos de tumores con factores de riesgo, sobre todo cuando encontramos un gran tamaño tumoral.

SUMMARY

Introduction

Most tumors of the oral cavity are squamous cell carcinomas and fundamentally affect two locations: tongue and floor of mouth. Tumors of the tongue and floor of mouth have a propensity to metastasize to the lymph nodes in the neck even in early stages.

Malignant tumors of the maxillary alveolar ridge and palate are rare. Constitute 3% of tumors of the oral cavity and only half of them are squamous cell carcinomas.

In the late twentieth century it was considered that these tumors have a low potential for regional dissemination. In the last two decades there have been studies that suggest otherwise.

In general, when we detect cervical metastases, the standard treatment being modified radical neck dissection or radical neck dissection.

Management of the neck when metastasis is not clinically evident (N0) is controversial. Weiss and Pittman in several studies propose that a 20% risk of occult metastasis should be the threshold for elective surgical management of the cervical lymphatics at risk.

Hypothesis and objectives.

The main hypothesis of this study is that there is a risk of neck metastasis above 15% in squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and hard palate and is similar to other tumors such as oral cavity: tongue carcinoma.

The main objectives are: to define the risk of cervical metastases and evaluate survival in squamous cell carcinoma of the maxilla compared with squamous cell carcinoma of the tongue. Also assess the current knowledge on the subject through a systematic literature review.

Material and methods.

It is a retrospective multicenter cohort study. All patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and hard palate who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. In addition, an equivalent number of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of tongue were included. Patients were treated at 3 Departments: Oral and Maxillofacial Surgery and Otorhinolaryngology at

the Hospital General Universitario Gregorio Marañon de Madrid between January 1990 and January 2012. Patients treated at two private clinics are also included: the Oral Surgery and Maxillofacial Unit Navarro Vila de Madrid Clinic and Oral and Maxillofacial Surgery Unit of Dr. Acero Institute of Madrid.

A descriptive analysis of all variables in both groups was performed.

A bivariate analysis among the main risk factors and the presence of neck metastasis was performed. The chi-square test and Fischer's exact test were applied (if not the expected theoretical frequencies for Chi-square test was met). An analysis of the survival of both groups was performed using Kaplan Meier and log-rank test. Analyzing both cohorts were compared: the relative risk of cervical carcinoma metastases in carcinoma of tongue relative to the maxilla and comparing the rate of lethality. Comparisons of the survival curves were also performed using the log-rank test. STATA program 9.1. We conducted a systematic search of the databases used; PUBMED and COCHRANE. From the results obtained, we select some articles using inclusion and exclusion criteria to analyze the results.

Results

37 patients with squamous cell carcinoma of the upper jaw (alveolus, gum and hard palate). An equal number of patients with squamous cell

carcinoma of the tongue were selected. In total, 74 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.

Maxillary carcinoma sample consists of 18 males (48.64%) and 19 females (51.35%). The average age was 69 years. 65% of the patients had never smoked and the most common site was the alveolar ridge. The group of low risk of cervical theoretical metastases (T1-T2) consists of 56.75%. In most cases (94.59%) we chose surgery as a treatment for tumors. 5.4% radiotherapy is the only treatment.

40% of patients had local recurrence. Regional recurrence during the follow up period was 13%. The overall incidence of neck metastasis was 19%.

The lethality rate at 5 years was 35%, and lethality rate in the first year was 22%. The disease-free survival at 5 years was 46%. No statistically significant differences were found when the deaths were compared by local recurrence and which were due to cervical recurrence (with or without local progression).

The tongue carcinoma sample consists of 23 males (62.16%) and 14 females (37.84%). The average age was 67 years. The 43.25% of patients are active smokers at the time of diagnosis. 62.16% of the tumors were located in the lateral border of the tongue. The 83.78% of tumors in the series were tumor (T1 and T2).

In 100% of patients surgery is the treatment chosen. In a 18.92% patients were treated with adjuvant radiotherapy and 21.62% was decided to conduct radio-chemotherapy. In most cases cervical (86%) was

27% of patients had local recurrence and 16% second tumors of the oral cavity. Recurrences during the follow up period was 16%.

The overall incidence of neck metastasis was 38%.

In the bivariate analysis, only statistically significant differences in the case of the variable "tumor size" were found. ($P < 0.007$)

The lethality rate at 5 years was 35%, and the lethality rate in the first year was 3%. The disease-free survival at 5 years was 51%.

When both groups are compared a relative risk of metastasis ($RR = 1.9$, $p < 0.07$) was observed. The fatality rate at 5 years is equal in both groups but there were significant differences in the mortality in the first year ($p < 0.02$).

No significant differences when both survival curves were compared. ($P < 0.6$).

Systematic review: 10 original article in a total of 1312 were selected.

100% of the studies reviewed were retrospective studies and 50% were articles by authors from China. The study period varied from 6 to 44 years and studies samples were also highly variable with range from 33 to 155 patients. The overall incidence of cervical metastasis also showed variability with a range of 19% to 58%.

The incidence of occult metastases in the neck ranged from 1% to 17%. The incidence of regional failure in the neck have a range of 3% to 25%. When evaluating survival data and follow-up of patients, these studies show great heterogeneity and not always analyzed the same parameters.

Conclusions

In this study, the overall risk of cervical metastases in squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and hard palate is higher than 15% but not the risk of recurrence or occult metastases. The maxillary carcinoma tends to be associated with a lower risk of cervical metastases compared to tongue carcinoma. It would be necessary to confirm this trend continuing the study with a larger sample size. No statistically significant differences in survival at 5 years of both tumors were observed. While analyzing the Kaplan Meier and lethality rates highlights a high proportion of deaths during the first year of follow-up in the maxillary carcinoma which is not observed in carcinoma of the tongue and that is statistically significant. Most of the authors in the literature observe a high overall incidence of cervical metastases so the authors recommend prophylactic neck dissection in clinical N0 cases of tumors with risk factors, especially when we found a large tumor size trend.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL.

Aunque el cáncer no era una enfermedad tan prevalente como lo es ahora, ya las antiguas civilizaciones se interesaron por el estudio de los tumores malignos y sus tratamientos. El papiro de Ebers (ver figura 1), tratado médico del antiguo Egipto, que data aproximadamente del año 1500 a.C habla del tratamiento del cáncer oral mediante una mezcla de canela, miel y aceite¹.



Figura 1. Papiro de Ebers.

Hipócrates (ver figura 2) en el año 450 a.C fue el primero en usar el término carcinoma y advirtió sobre el peligro de tratar quirúrgicamente tumores situados en espacios profundos. Durante los siguientes siglos el tratamiento de los tumores de la cavidad oral no progresó, ya que la doctrina de Hipócrates influyó en los médicos romanos y de la Edad Media².

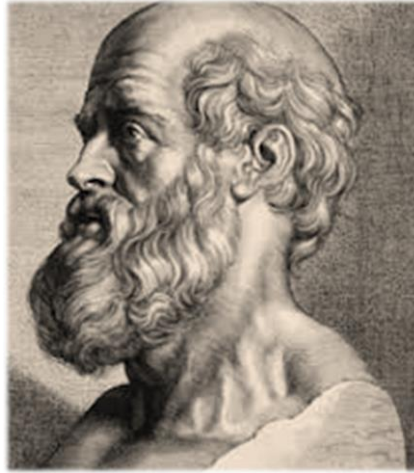


Figura 2. Hipócrates de Cos

El escaso conocimiento anatómico, los rudimentarios métodos para evitar el dolor y los limitados recursos para controlar la hemostasia, la vía aérea y la infección postquirúrgica fueron también la causa de este estancamiento.

En el Renacimiento despertó el interés científico por la anatomía y la fisiología. En 1664, Marchetti describió la primera glosectomía para tratar un tumor maligno³.

Hasta el siglo XVIII, la afectación por el tumor de los ganglios linfáticos regionales fue considerada un signo de enfermedad incurable⁴.

En el siglo XIX, el advenimiento de la anestesia moderna, un conocimiento más profundo sobre la patogénesis de la enfermedad tumoral y un conjunto de mejoras en la técnica quirúrgica, hicieron que cirujanos como Billroth, Kocher o Von Langenbeck (ver figura 3) se aventuraran a realizar intervenciones más arriesgadas, empezaron a extirpar masas tumorales solitarias y a realizar disecciones cervicales,

aunque con un pobre como resultado de las infecciones de la herida quirúrgica y a las dificultades para nutrir a estos pacientes⁵.



Figura 3. A la izquierda (Bernhard Von Langenbeck), en el centro (Theodor Billroth) y a la derecha (Emil Theodor Kocher).

Aunque no conseguían buenos resultados a largo plazo por el escaso conocimiento sobre la diseminación ganglionar del tumor y la incapacidad de realizar las resecciones adecuadas, la cirugía cervical avanzó gracias a los conocimientos que obtuvieron cirujanos como Butlin, Jawdyski o Wolfer⁶

En 1905 George Crile (ver figura 4) publicó sus resultados concluyendo que el mejor manejo para los tumores de cabeza y cuello era la resección radical del tumor primario y la resección en bloque de los ganglios linfáticos cervicales. A lo largo de siglo XX, cirujanos como Hayes Martin, Osvaldo Suarez, Ballantyne, Byers o Shah refinaron las técnicas de resección del tumor primario y de disección cervical. De esta forma ayudaron a establecer indicaciones más precisas para cada caso⁶



Figura 4. A la izquierda (George Crile), en el centro (Hayes Martin) y a la derecha Osvaldo Suarez

En el siglo XX y XXI surgen tratamientos médicos efectivos contra el cáncer que constituyen una alternativa a la cirugía y un tratamiento complementario mejorando los resultados de supervivencia a largo plazo. La radioterapia y la quimioterapia se posicionan como tratamientos de primera línea contra el cáncer. Además se desarrollan métodos diagnósticos más eficientes, sensibles y específicos⁷.

La cirugía reconstructiva de cabeza y cuello abre un nuevo mundo de posibilidades para mejorar los resultados estéticos y funcionales de los pacientes oncológicos. Además permite que los cirujanos se atrevan a realizar ablaciones tumorales de gran tamaño o incluso a realizar cirugías secundarias.

Las técnicas de reconstrucción mediante injertos libres, colgajos locales y regionales dieron paso a la introducción de los colgajos libres microquirúrgicos que proporcionan mayor versatilidad y permiten

reconstruir defectos de gran tamaño con resultados estéticos y funcionales de alto nivel. Pioneros como Jacobson, Suarez y Acland, permitieron altos niveles de éxito en este tipo de procedimientos a cirujanos como Urken, Shah, Wei, Cordeiro o Navarro Vila⁸. (ver figura 5).



Figura 5. A la izquierda (Jatin P. Shah), en el centro (Mark L. Urken) y a la derecha (Fu-Chan Wei)

La reconstrucción de los defectos de cabeza y cuello se encuentra en una etapa de refinamiento de técnicas quirúrgicas realizándose colgajos que provocan menos morbilidad en la zona donante, más finos y adaptables a la zona receptora e incluso se realizan combinación de 2 o más colgajos libres. Ya se han desarrollado con éxito los primeros transplantes faciales⁹.

Actualmente existen muchas esperanzas en los frutos que pueden generar los tratamientos biológicos, las terapias con células madre y un mayor conocimiento de la genética y biología del cáncer¹⁰.

1.2 CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CAVIDAD ORAL.

1.2.1. Definición.

El carcinoma epidermoide de cavidad oral es un tumor maligno epitelial de cabeza y cuello¹¹. Afecta a las siguientes estructuras: labio superior e inferior, mucosa yugal, trígono retromolar, alveolo y encía de maxilar superior (reborde alveolar superior), alveolo y encía inferior (reborde alveolar mandibular), vestíbulo superior e inferior (surco alveolo-bucal), paladar duro, dos tercios anteriores de la lengua y suelo de boca. (ver figura 6).

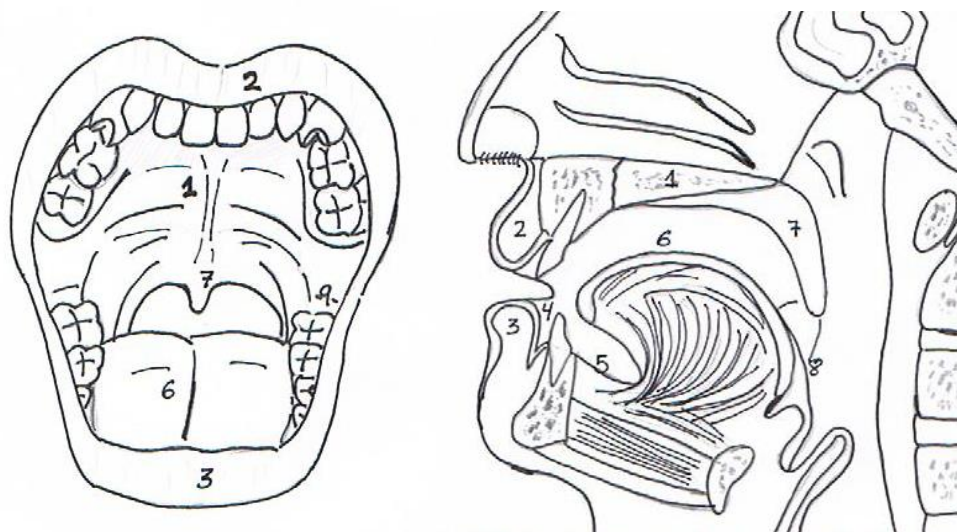


Figura. 6. Anatomía de la cavidad oral. 1. Paladar duro, 2. Labio superior, 3. Labio inferior, 4. Vestíbulo inferior, 5. Suelo de boca, 6. Lengua, 7. Paladar blando, 8. Base de lengua, 9. Trígono retromolar.

Los tumores de paladar blando, úvula, pilar amigdalino, amígdalas y base de lengua se consideran tumores de orofaringe.

Los tumores de maxilar superior afectan a paladar, reborde alveolar (encía adherida, encía libre y alveolo), mucosa del vestíbulo, seno maxilar, hueso maxilar o palatino.

La mayoría de los tumores de la boca son carcinomas epidermoides y afectan fundamentalmente a dos localizaciones: lengua y suelo de boca.

1.2.2. Anatomía del maxilar superior: reborde alveolar, paladar y lengua.

El paladar constituye la pared superior y posterior de la cavidad bucal. El paladar duro está formado por los dos tercios anteriores que corresponde al el hueso maxilar y palatino. (Ver figura 7 y 8). Mientras que el tercio posterior corresponde al paladar blando. La bóveda palatina está situada por debajo de las fosas nasales y por delante de la faringe. Es un tabique oseo-membranoso que separa las fosas nasales y su trascavidad de la cavidad bucal. Presenta en su línea media, un rafe fibroso que en su parte más anterior tiene crestas rugosas, transversales y oblicuas. El resto de la superficie es lisa, rosada (revestida de epitelio plano poliestratificado) y llena de pequeños orificios glandulares (glándulas salivares menores)¹².

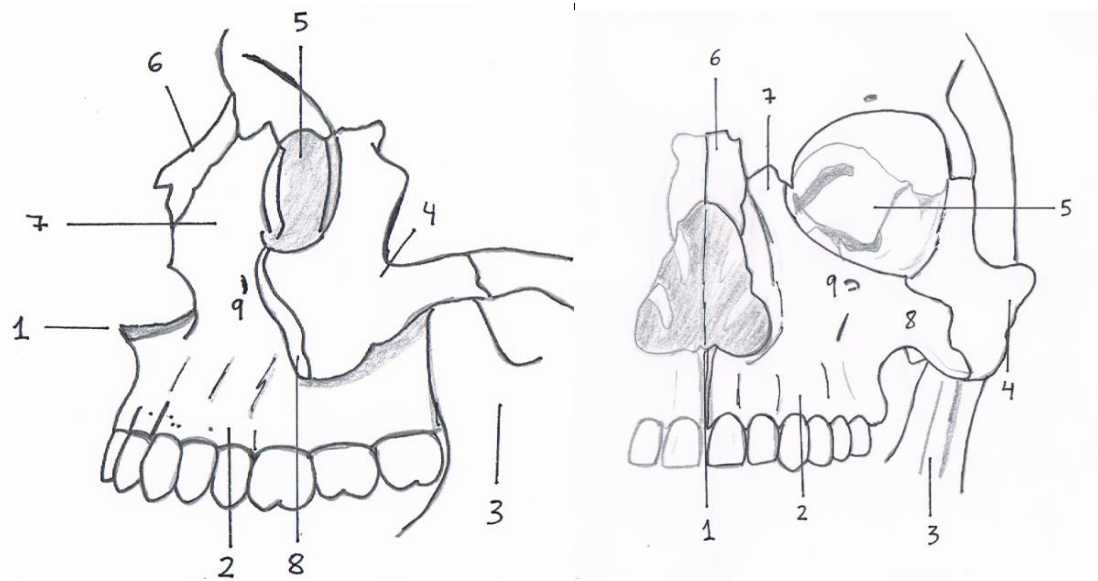


Figura 7. Anatomía del maxilar superior y sus relaciones en el tercio medio facial. 1. Espina nasal anterior, 2. Apósis alveolar del maxilar, 3. Mandíbula, 4. Cigoma, 5. Orbita, 6. Hueso nasal, 7. Apósis frontal del maxilar, 8. Apósis cigomática del maxilar, 9. Orificio infraorbitario

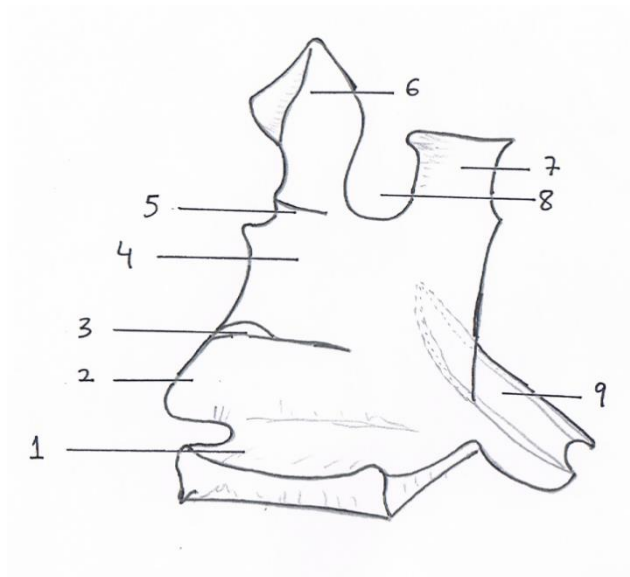


Figura 8. Anatomía del hueso palatino. 1. Lamina horizontal, 2. Apósis maxilar, 3. Cresta del cornete, 4. Lámina perpendicular, 5. Cresta etmoidal, 6. Apósis orbitaria, 7. Apósis esfenoidal, 8. Escotadura esfenopalatina, 9. Apósis piramidal.

La región gingivodentaria del maxilar superior o reborde alveolar separa la bóveda palatina de la mejilla y el labio superior. Las encías presentan la forma de una herradura de concavidad posterior sobre la apófisis alveolar del hueso maxilar. Se trata de una mucosa gruesa, resistente y de color rosado. Presentan una cara vestibular, una cara palatina y un borde libre. La cara vestibular se separa del labio superior por el surco gingivolabial. La cara palatina se continúa con la bóveda palatina. En el borde libre esta excavado por unas cavidades denominadas alveolos destinados a alojar las raíces de los dientes. (ver figura 9 y 10).

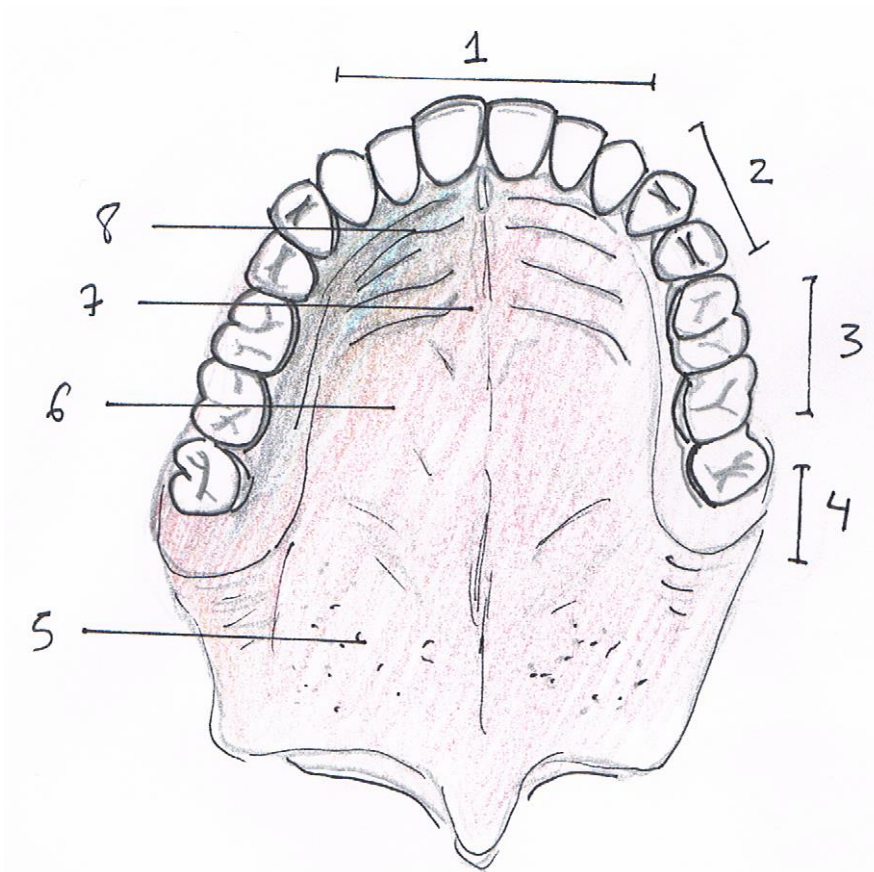


Figura 9. Visión inferior del paladar y el arco dentario superior. 1. Sector anterior (incisivos y caninos), 2. Sector lateral (premolares), 3. Sector posterior (molares), 4. Tuberosidad maxilar, 5. Paladar blando, 6. Paladar duro, 7. Rafe palatino, 8. Rugosidades palatinas.

La vascularización proviene de 4 ramas de la maxilar interna: rama alveolar, infraorbitaria, esfenopalatina y palatina descendente.

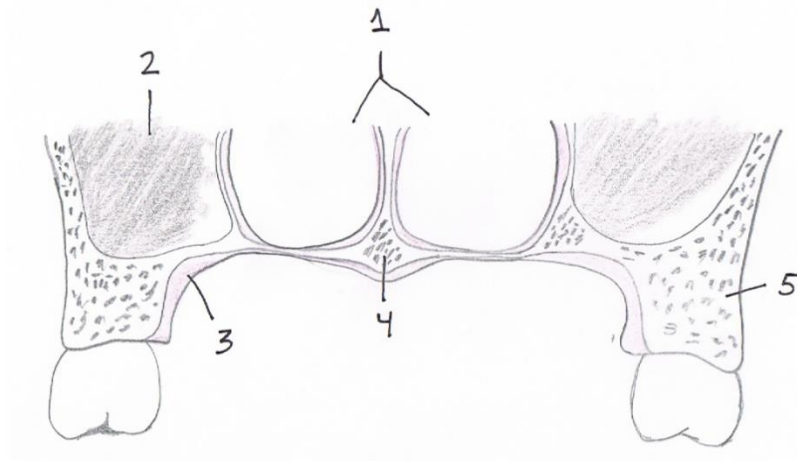


Figura 10. Corte frontal del tercio medio facial. 1. Fosas nasales, 2. Seno maxilar, 3. Mucosa palatina, 4. Línea media de paladar óseo, 5. Reborde alveolar del hueso maxilar.

La lengua es un órgano muscular mucoso. (ver figura 11). Ocupa la parte media del suelo de la cavidad bucal. Es irregularmente ovalada y es más gruesa en su parte posterior. Su dorso, bordes laterales, punta y la parte anterior de su zona ventral se encuentran libres. En el resto del órgano que constituye la base de la lengua se une mediante numerosos músculos al hueso hioides, mandíbula, paladar y apófisis estiloides.

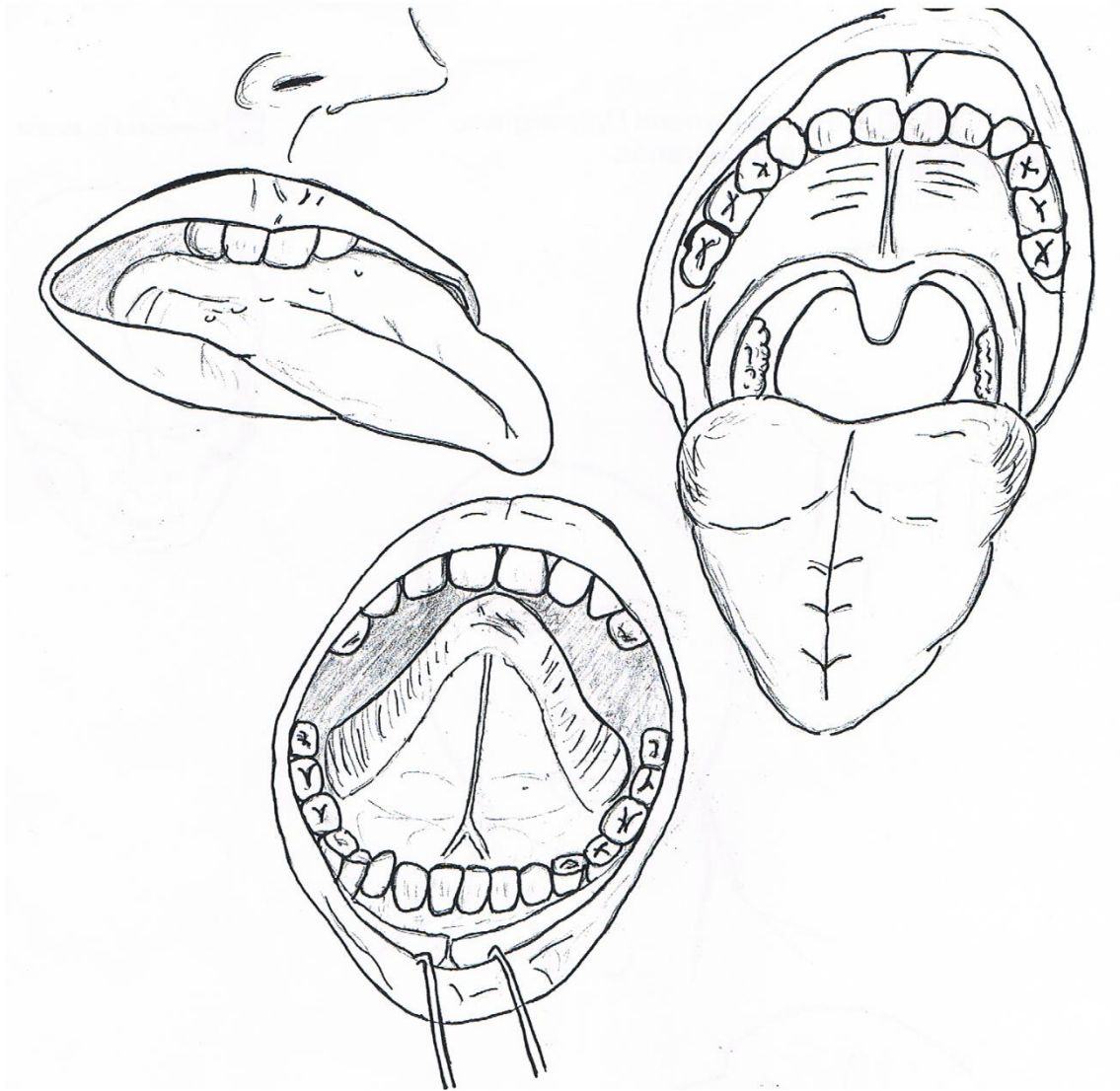


Figura 11. Anatomía de la lengua. Arriba a la izquierda: borde lateral de la lengua. Arriba a la derecha: punta lingual, dorso y base de lengua. Abajo: cara ventral y suelo de boca.

1.2.3. Epidemiología y factores etiológicos.

El 3% de todos los cánceres afectan a la cavidad oral¹³.

Las zonas del mundo con mayor incidencia de cáncer oral son: Sri Lanka, India, Bangladesh, Pakistán, Papua Nueva Guinea, Australia, sur de Europa y sureste de Africa. Aunque existen diferencias por etnias y sexo. Las etnias más afectadas son la raza negra, asiática y la blanca caucásica¹⁴ Afecta más a los hombres y existen diferencias geográficas marcadas. En las mujeres la mayor incidencia es en países del subcontinente indio, mientras que existe una relativamente alta incidencia en hombres de países occidentales como: Estados Unidos, España, Francia, Hungría, Australia además del subcontinente indio y países de Africa como: Mozambique, Etiopia y Bostwana. La incidencia en Europa del cáncer de labio y cavidad oral es de 7.1/100.000 habitantes para los hombres y de 2.4/100.000 habitantes para mujeres¹⁵.

La incidencia en España es de 5,7-12,9 casos por 100.000 hombres/año y de 0,6-2,1 casos por 100.000 mujeres/año. La incidencia en mujeres y en personas jóvenes está aumentando¹⁶.



Figura 12. Mapamundi que muestra la prevalencia del cáncer oral. (Arriba: hombres; Abajo: mujeres) En rojo los países con una tasa de cáncer oral $> 6.9/100.000$ habitantes femeninos. World Health Organization. Global data on incidence of Oral Cancer. Oral Cancer 2005. Available from: http://www.who.int/oral_health/publications/oral_cancer_brochure.pdf?ua=1. (WHO)¹⁷

El tabaco y el alcohol son los factores de riesgo más importantes, y son responsables del 75% de los nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello¹⁸ Además tienen un efecto sinérgico. Por lo tanto la toxicidad se potencia cuando el paciente consume estas dos sustancias¹⁹.

Los carcinógenos del tabaco (nitrosaminas, benzopirenos, etc) provocan mutaciones en genes supresores de tumores como el p53, activan oncogenes y generan daños en el ADN de las células epiteliales²⁰.

El alcohol tiene un efecto menos claro. Se piensa que metabolitos del alcohol como el aceta-aldehido dañan el ADN y retienen moléculas de glutati6n (un péptido fundamental en la detoxificación celular)²¹. En países asiáticos, donde el uso del "betel" o palma de areca (*areca catechu*) está generalizado, existe una incidencia mayor de cánceres de cabeza y cuello, siendo esta sustancia un carcin6geno reconocido para la mucosa oral²². La hoja de betel se masca junto a la semilla (nuez de areca) como estimulante y fármaco de la medicina ayurvédica. En países como India, Camboya y Vietnam es el primer cáncer en incidencia por encima del cáncer de mama.

El cannabis contiene carcin6genos encontrados en el tabaco. Además suele fumarse mezclado con tabaco sin filtro o con filtros menos desarrollados que el tabaco, lo que hace que exista mayor concentración de t6xicos. Por otro lado los fumadores de cannabis suelen fumar con menos frecuencia que los fumadores de tabaco. Los

estudios científicos sobre si el cannabis es un factor de riesgo no son concluyentes²³. Tampoco son concluyentes los estudios sobre otros posibles factores de riesgo como: la polución ambiental, los enjuagues bucales que contienen alcohol, la ingesta de la planta Khat (*Catha edulis*), muy popular en países del cuerno de Africa, la infección por VIH o la nicotina que se usa en las terapias antitabaco²⁴.

El bajo consumo de fibras y vitaminas en la dieta se considera un factor de riesgo²⁵. También se consideran factores de riesgos la higiene oral deficiente y el nivel socioeconómico²⁶. Así como la bebida de Mate (*illex paraguarensis*) muy consumida en sudamerica en forma de infusión caliente²⁷. La genética juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer. Existen una serie de enfermedades hereditarias que predisponen a estos tumores (síndrome de cáncer colorectal no poliposis, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Li-Fraumeni)²⁸.

Las estadísticas de la SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) en EEUU informan que la incidencia de carcinomas epidermoides asociados a VPH (virus papiloma humano), se han incrementado desde 1973 a 2001²⁹. Causas de este cambio:

- Cambios en la conducta sexual (sexo oral). Sobre todo en hombres ya que es más prevalente la infección en cervix-vagina que en el pene.
- Disminución del hábito tabáquico

Hansson encontró una fuerte asociación entre la detección de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo (subtipos 16 y 18) en la base de lengua y orofaringe y la aparición de cáncer en estas localizaciones en un estudio de casos control³⁰.

De lo anterior puede deducirse que existen 2 vías diferentes de generación del cáncer de cabeza y cuello: la primera fundamentalmente dependiente del consumo de tabaco y alcohol y una segunda que responde mejor al tratamiento y tiene mejor pronóstico dependiente de la infección por HPV. Aunque los cánceres asociados a HPV suelen estar localizados en la orofaringe y la base de lengua principalmente.

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico temprano es importante para el pronóstico de estos tumores. Desafortunadamente no existe ningún método de cribaje validado y efectivo actualmente³¹.

La mucosa oral puede degenerar desde estados de displasia leve a carcinoma "in situ", puede evolucionar a partir de lesiones premalignas o puede aparecer de "novo".

Las principales lesiones premalignas son:

- Leucoplasia.- maculas o placas blanquecinas de la mucosa que no se desprende al raspado y que pueden tener cambios histológicos como acantosis, disqueratosis o papilomatosis.
- Eritroplasia.- placa eritematosa, aislada, de superficie lisa y aterciopelada, cuyo desarrollo no responde a un trastorno sistémico con manifestación bucal.
- Fibrosis oral submucosa.- reacción inflamatoria del epitelio y la submucosa oral que provoca fibrosis de la lámina propia y atrofia del epitelio.
- Queilitis actínica.- es una displasia grave del epitelio con atipias, mitosis y paraqueratosis. Afecta fundamentalmente al labio.

Las lesiones más frecuentes son úlceras induradas con bordes evertidos, lesiones exofíticas, lesiones planas infiltrativas o lesiones mixtas que se manifiestan con dolor, sangrado, alteraciones de la sensibilidad, trismus, disfagia, anquiloglosia, movilidad dentaria, mal ajuste de prótesis o sobreinfección de la lesión.

Clasificar el tumor en un estadio es fundamental para su manejo según las guías terapéuticas internacionales. Mediante una minuciosa exploración física y una serie de pruebas complementarias puede llegarse a evaluar la fase en la que se encuentra la enfermedad. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico es variable pero no es infrecuente que se diagnostique en fases avanzadas de la enfermedad. La localización más frecuente de las metástasis a distancia

es el pulmón, por lo que recomienda como mínimo una radiografía de tórax para descartarla. Otros lugares donde pueden metastatizar estos tumores por vía hematógica son los huesos, el hígado y los ganglios mediastínicos. La diseminación linfática es a través de los ganglios linfáticos cervicales³².

Los síntomas más frecuentes suelen ser: disfagia, ronquera, cambios del tono de voz, odinofagia, tos, hemorragia o dolor cervicofacial. Cuando exploramos al paciente encontramos úlceras, lesiones excrecentes, masa cervicales u obstrucciones en vía aérea o digestiva³³.

Los últimos avances tecnológicos en técnicas de imagen han permitido un diagnóstico más preciso y fiable. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) puede determinar la localización, volumen y extensión del tumor primario así como la presencia de ganglios linfáticos afectados o la diseminación a distancia. La tomografía por emisión de positrones (PET) o la combinación de PET y TC consigue precisar el tamaño tumoral, su localización y la posible presencia de metástasis ocultas. El PET es una herramienta de mucho valor en la detección de recurrencias o persistencias tumorales³⁴.

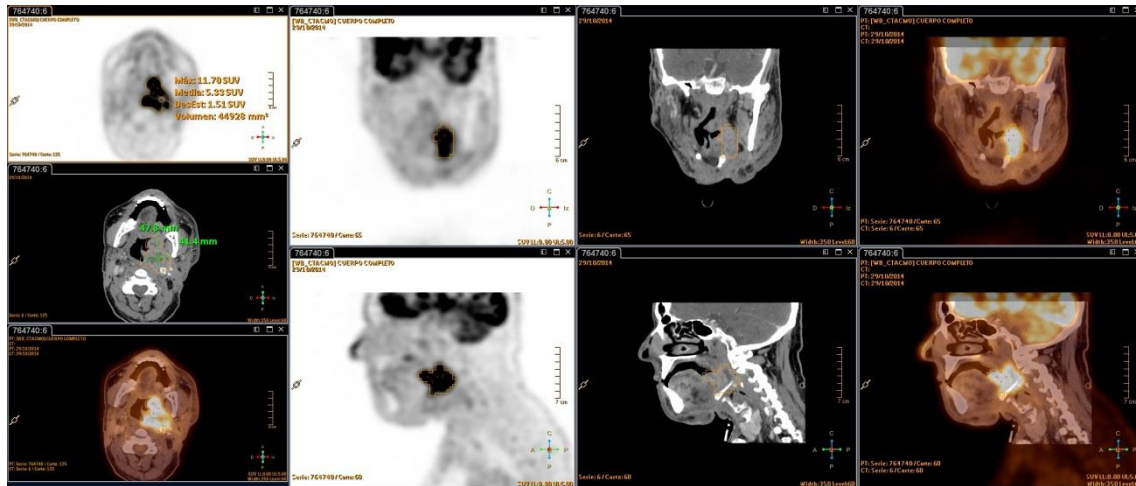


Figura 13. Imagen PET-TC. Combinación de tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones (PET-TC) en paciente tratado en Hospital del Vinalopo con recidiva de tumor en base de lengua. *Documentación clínica anónima.*

El diagnóstico histológico es imprescindible para iniciar el plan de tratamiento, siendo los datos anatomopatológicos más significativos: el grado de diferenciación tumoral (bien diferenciado, moderadamente diferenciado o indiferenciado), grado de infiltración, espesor tumoral y la presencia de VPH. En ocasiones es posible determinar otras características del tumor como la infiltración perineural.

La clasificación en 4 estadios de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la más extendida³⁵: Los estadios I y II serían precoces y los III y IV tardíos. En estos dos últimos la mortalidad a los 5 años aumenta significativamente³⁶. Esta clasificación, aunque es la más usada, no aporta información del comportamiento biológico ni patológico del tumor³⁷.

1.2.5. Tratamiento.

El objetivo es maximizar las posibilidades de curación manteniendo la mayor funcionalidad y preservando la mayor cantidad de órganos y estructuras. Un gran número de pacientes, un tercio de los diagnosticados, se presentan en el momento del diagnóstico con una enfermedad tumoral avanzada, generalmente estadios III y IV, que requieren tratamientos combinados de cirugía, radioterapia y quimioterapia³⁸.

Los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad I o II, tienen un buen pronóstico a corto plazo con cirugía o radioterapia. Suele preferirse la cirugía porque conseguimos evitar los efectos tóxicos de la radioterapia y porque podemos estadificar mejor el tumor¹¹.

La cirugía es el tratamiento estándar en la mayoría de los hospitales y clínicas del mundo. No existe un criterio único de irresecabilidad, pero existe consenso en que la invasión de la arteria carótida, la base del cráneo o la musculatura prevertebral hacen al tumor irresecable.

Cuando la cirugía es el tratamiento primario se recomienda el vaciamiento cervical en los tumores con afectación cervical o tumores con riesgo de metástasis ocultas³⁹.

Los esquemas de radioterapia han mejorado gracias al avance en las técnicas de imagen (combinación de PET-TAC) y la mejora en el desarrollo tecnológico del instrumental (radioterapia de intensidad

modulada, radiocirugía estereotáxica, radiación de neutrones, protones y partículas pesadas). Estos avances han permitido que se pueden administrar mayores dosis de radiación sobre el tumor y minimizar la dosis sobre los tejidos vecinos⁴⁰.

La dosis de radiación habitual en tumores de cabeza y cuello suele ser de entre 60-70Gy. Se administra fraccionada durante 7 semanas en dosis diarias de 2 Gy. (5 días de la semana)⁴¹.

La radioterapia postoperatoria está indicada cuando existen márgenes afectos del tumor primario, cuando el tumor es muy grande, cuando existe invasión perivascular, perilinfática, perineural o diseminación extracapsular de los ganglios linfáticos afectados. Aunque está recomendado tomar esta decisión en un comité multidisciplinar⁴². La quimioterapia se usa en tumores localmente avanzados o como tratamiento paliativo⁴³.

Los agentes más usados son derivados de las sales del platino, como el cisplatino o el carboplatino, y constituyen el tratamiento estándar. Existen otros agentes muy utilizados como los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y antimetabolitos (5-fluorouracilo)⁴⁴.

La terapia biológica mediante anticuerpos monoclonales se usa combinada o en monoterapia con buenos resultados. Uno de los agentes más utilizados es el anti-EGFR conocido como cetuximab⁴⁵.

La cirugía y la radioterapia consiguen una supervivencia menor del 30% a los 5 años en el cáncer localmente avanzado. Actualmente se usa la combinación de quimioradioterapia en asociación con la cirugía o como único tratamiento⁴⁶. Con esta estrategia se ha conseguido un mejor control loco-regional en este tipo de tumores.

En distintos estudios y ensayos clínicos se ha demostrado que el uso de cisplatino combinado con radioterapia mejora el pronóstico en tumores de alto riesgo, que son aquellos que tienen signos histológicos o clínicos de agresividad. No existe un consenso claro sobre estos signos, así que la decisión debe tomarse en un comité multidisciplinar⁴⁷.

En tumores masivos o irresecables se han intentado varias estrategias:

- la quimioradioterapia neoadyuvante: el uso de un fármaco y ciclos de radioterapia con el objetivo de hacer resecable quirúrgicamente un tumor.
- la quimioterapia intra-arterial: consiste en la administración de una combinación de fármacos vía arterial y un agente neutralizante vía venosa con el objetivo de que los vasos nutricios del tumor reciban una dosis alta sin afectar a otros órganos⁴⁸.

1.2.6. Pronóstico.

El factor más importante en el pronóstico a largo plazo es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Dos tercios de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada (invasión tumoral de los ganglios linfáticos cervicales, invasión de estructuras cercanas, infiltración en profundidad o un gran tamaño). Este hecho empeora su pronóstico. Sólo un 10% padecen metástasis a distancia inicialmente⁴⁹.

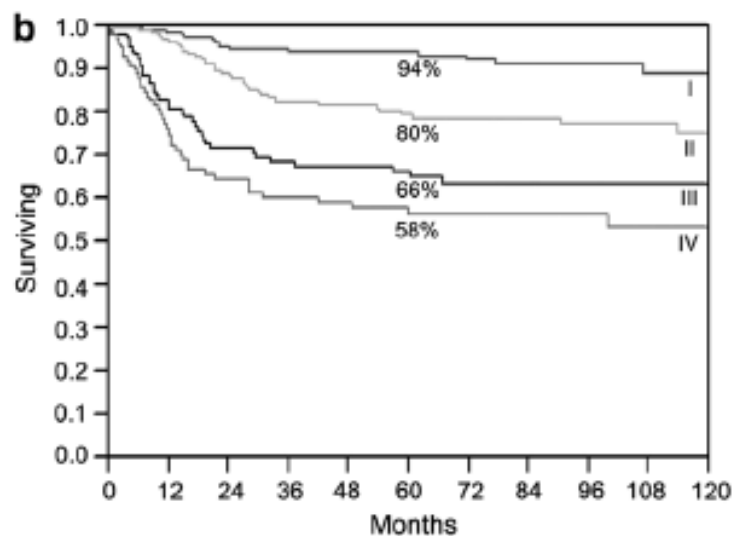


Figura. 14. Gráfica de supervivencia según el estadio TNM de la AJCC. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. Oral Oncol. 2009;45(4-5):394-401. ⁵⁰

La supervivencia a los 5 años en estadios precoces se sitúa entre el 94-82%, mientras que en la enfermedad avanzada desciende drásticamente hasta el 58% o menos dependiendo del tipo de tumor y su localización⁵⁰. La supervivencia global es del 60%.

Existe un riesgo de desarrollar segundos primarios que afecten al tracto aerodigestivo superior. Actualmente no existen biomarcadores ni agentes farmacológicos que prevengan esta circunstancia.

Warren y Gates en 1932 y Slaughter en 1953 definieron el concepto de “*cancerización de campo*” que consiste en que las células circundantes al tumor presentan cambios genéticos y moleculares que pueden conducirlos a malignizarse en un futuro. Hoy en día existe la hipótesis de que el segundo tumor es en realidad una recurrencia, ya que proviene del mismo clon celular⁵¹.

La búsqueda de los factores determinantes del pronóstico en cualquier patología tumoral es un objetivo básico, ya que permite determinar el tipo de tratamiento y las expectativas de supervivencia del paciente. Existen ciertos factores histológicos como la profundidad de invasión, la morfología de la invasión de los tejidos, el grado de diferenciación, el espesor tumoral, la respuesta inmune, la presencia de VPH que pueden orientarnos en la posibilidad de que exista riesgo de recurrencia o de metástasis ocultas ^{52,53}.

En un 50% de los casos localmente avanzados pueden producirse, recurrencias y metástasis tanto cervicales como a distancia. El periodo de mayor riesgo son los 2 primeros años. Las opciones de tratamiento son cirugía de rescate, re-irradiación, quimioterapia o quimioradioterapia según el caso concreto⁵⁴.

Cuando se decide tratamiento paliativo las opciones más frecuentes suelen ser quimioterapia a dosis menores o agentes biológicos como el cetuximab (anti-EGFR)⁴³.

1.2.7. Perspectivas de futuro.

La investigación actual está enfocada a detectar biomarcadores, dianas biológicas (factores de crecimiento, factores angiogénicos, etc), encontrar terapias individualizadas basadas en la genética y proteómica de cada paciente, desarrollar métodos para disminuir la toxicidad de la radioterapia y la quimioterapia y en desarrollar métodos de reconstrucción tisular que no provoquen morbilidad en el paciente ^{55,56}.

1.3 DISEMINACIÓN METÁSTASICA EN EL CARCINOMA ORAL

1.3.1. Drenaje linfático cervical.

Los nódulos linfáticos del cuello se reparten en los siguientes grupos:

- Nódulos linfáticos submandibulares
- Nódulos submentonianos
- Grupo yugular anterior superficial
- Grupo yugular lateral superficial
- Grupo de la cadena yugular interna
- Grupo del nervio accesorio espinal
- Grupo de la cadena transversa del cuello
- Grupo retrofaringeo lateral: anteriores a los músculos prevertebrales
- Grupo de linfáticos prelaringeos
- Grupo pretraqueal
- Grupo paratraqueal.

Los troncos terminales del sistema linfático son el conducto linfático derecho, el conducto torácico y el confluente yugulo-subclavio⁵⁷.

1.3.2. Clasificación de los ganglios linfáticos cervicales.

Para estandarizar la nomenclatura la Asociación Americana de Cirujanos de Cabeza y Cuello y la Academia Americana de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello llegaron a un consenso en 1991 que actualizaron en 2002 para dividir el cuello en 6 niveles ^{58, 59}.

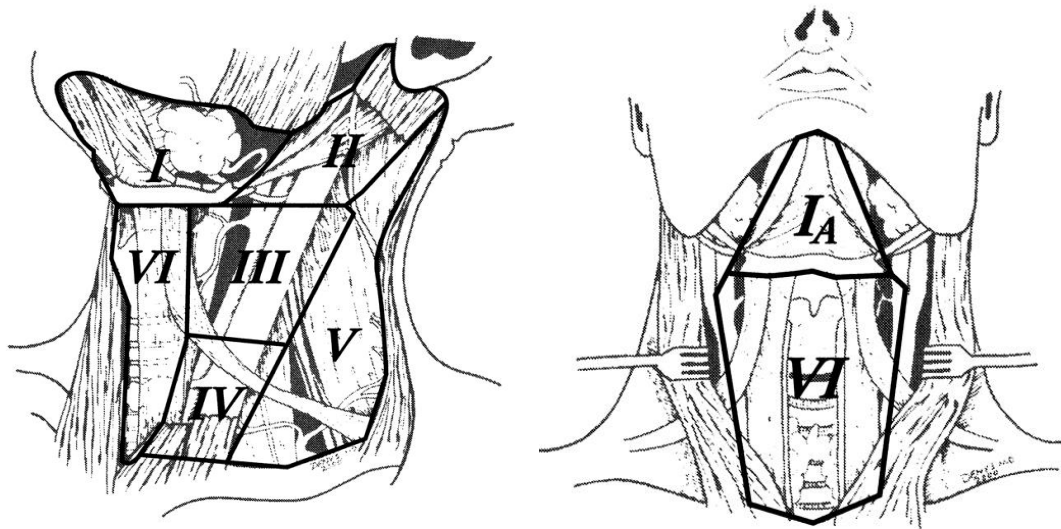


Figura 15. Niveles cervicales según American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. <http://www.entnet.org/sites/default/files/NeckDissectionPart2.pdf> ⁵⁹

Nivel I: Gánglios Submentonianos y Submandibulares.

IA: Submentonianos: Ganglios ubicados entre ambos vientres anteriores del músculo digástrico y el hueso hioides

IB: Submandibulares: Ganglios ubicados entre el cuerpo de la mandíbula, el vientre anterior del músculo digástrico y el músculo estilohioideo (su correlación radiológica es el borde posterior de la glándula submaxilar).

Nivel II: (Grupo ganglionar Yugular alto): Ganglios adyacentes a la VYI (vena yugular interna) desde la base de cráneo hasta el borde inferior del hioides, por detrás del músculo estilohioideo y por delante del borde posterior del ECM (músculo esternocleidomastoideo). IIA: Ganglios ubicados por delante del nervio espinal. IIB: Ganglios ubicados por detrás del nervio espinal.

Nivel III: (Grupo ganglionar Yugular medio): Ganglios adyacentes a la VYI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cricoides.

Nivel IV: (Grupo ganglionar Yugular bajo): Ganglios adyacentes a la VYI ubicados entre los bordes anterior y posterior del ECM, bajo el borde inferior del cricoides y sobre la clavícula.

Nivel V: (Grupo ganglionar del Triángulo posterior): Ganglios ubicados por detrás del borde posterior del ECM y por delante del borde anterior del trapecio, entre la confluencia de estos músculos por arriba hasta la clavícula por abajo.

VA: Ganglios ubicados por arriba del plano que pasa por el borde inferior del anillo cricoideo anterior, alrededor de la porción inferior del nervio espinal.

VB: Ganglios ubicados por debajo del plano descrito, alrededor de los vasos cervicales transversos.

Nivel VI: (Grupo ganglionar del Compartimiento anterior): Ganglios ubicados entre ambas arterias carótidas, en un espacio que se extiende desde el hioides por arriba hasta el esternón por abajo. Incluye los ganglios pre- y paratraqueales, precricóideos y peritiroideos.

1.3.3. Metástasis linfáticas del carcinoma de cavidad oral.

El concepto de metástasis linfática de los tumores de cavidad oral está basado en el principio de regionalidad. Una región específica es tributaria de un grupo de ganglios linfáticos. La vía de diseminación sigue la circulación de los vasos linfáticos y en 80% de los casos se distribuye de una forma predecible. Pero existen variantes fisiológicas, "shunts" y "bypass" que hace que la progresión de las metástasis pueda ser irregular⁶⁰. En cuellos intervenidos quirúrgicamente el flujo linfático está interrumpido y puede existir un flujo retrogrado que conecte con el cuello contralateral o con el sistema linfático dérmico dando lugar a metástasis residuales o recurrencias.

Los tumores de la cavidad oral tienden a diseminar hacia los niveles I, II y III, y rara vez los niveles IV y V ⁶¹. (Ver tabla 1 y figura 16). Si el tumor afecta a la línea media, la diseminación linfática suele ser bilateral.

Tabla 1. Niveles cervicales afectados en relación a la localización tumoral.⁶¹

Tumor Primario	Niveles cervicales prioritarios
Labio superior	II y III
Labio inferior línea media	I (ganglios sublinguales y submentonianos)
Labio inferior tercio lateral	I (ganglios submaxilares)
Lengua	I, II, III.
Suelo de boca anterior	I
Suelo de boca lateral	II
Mucosa yugal, trígono retromolar, encía inferior	I y II

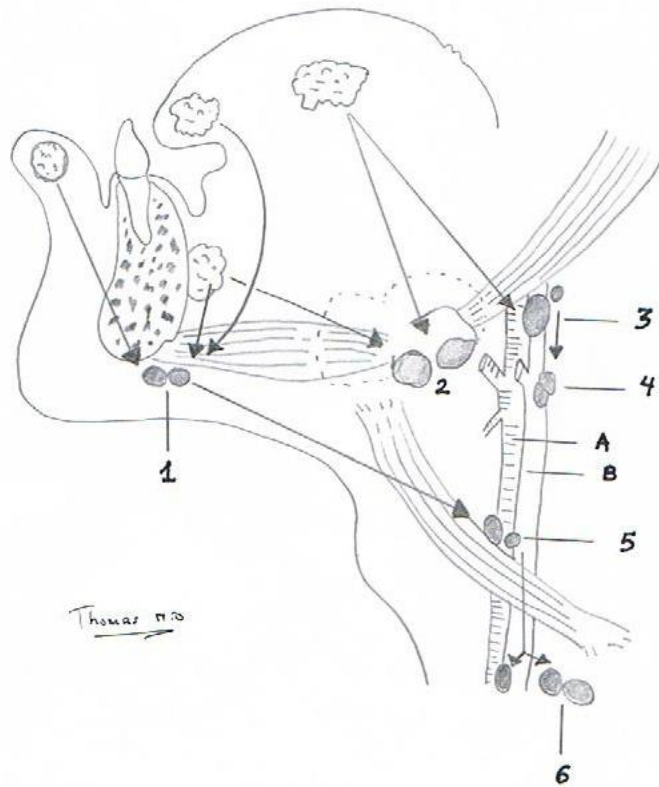


Figura. 16. Principales grupos linfáticos del cuello implicados en la diseminación linfática de los tumores orales y flujo circulatorio. 1. Nódulos submentonianos, 2. Nódulos submandibulares, 3, 4, 5 y 6 Nódulos de la cadena yugular, del nervio accesorio espinal y de la cadena transversa del cuello. A. Arteria carótida. B. Vena yugular interna.

Desde el maxilar superior existen dos vías de drenaje linfático⁶²:

- Encía maxilar → ganglios y vasos linfáticos bucales → ganglios submaxilares y submentales. (nivel I)
- Paladar duro, blando o suelo de fosas nasales → espacio parafaríngeo y retrofaríngeo lateral → ganglios linfáticos yugulares superiores (nivel II). (ver figura 17).

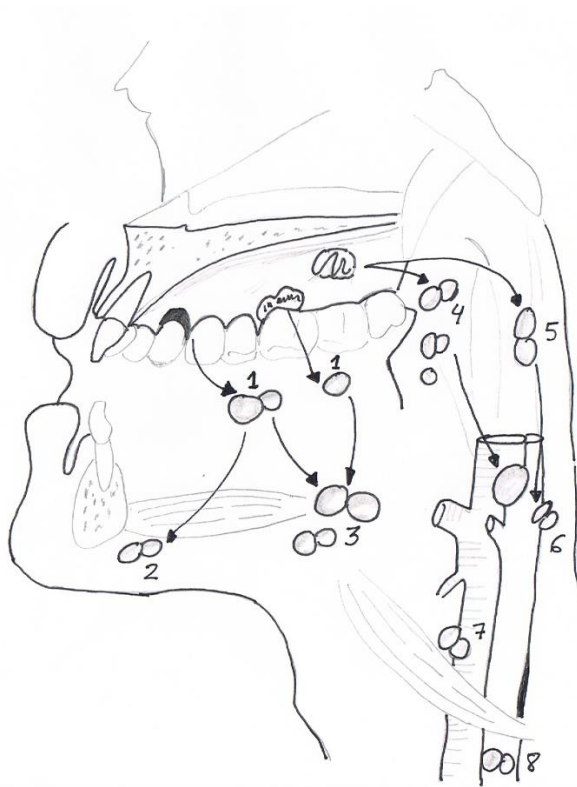


Figura. 17. Principales grupos linfáticos del cuello implicados en la diseminación linfática de los tumores de encía, alveolo y paladar duro. 1. Nódulos del espacio bucal, 2. Nódulos submentonianos, 3. Nódulos submandibulares, 4. Nódulos parafaríngeos, 5. Nódulos retrofaríngeos, 6, 7 y 8 Nódulos de la cadena yugular, del nervio accesorio espinal y de la cadena transversa del cuello.

Los mecanismos celulares y moleculares por los que las células del tumor primario migran e invaden nuevos tejidos no la comprendemos en profundidad.

Las células tumorales sufren cambios genéticos y epigenéticos que las adaptan para diferenciarse del resto de células de su entorno, realizar la transición del epitelio al tejido mesenquimal, modificar su morfología y hacerse invasivas pudiendo resistir en el flujo vascular o linfático hasta llegar a su nicho donde deben adquirir las características necesarias para colonizar los nuevos tejidos y proliferar. Es fundamental que se oculten y resistan frente al sistema inmune para que la colonización tenga éxito⁶³.

Los tumores también pueden diseminarse por los capilares linfáticos, capilares arteriales y a través de los nervios (invasión perineural) alcanzando el cuello y tejidos vecinos a la neoplasia⁶⁴.

Los tumores de la lengua y el suelo de boca tienen propensión a metastatizar en los ganglios linfáticos del cuello incluso en estadios tempranos (T1-T2).

Aunque el control del tumor primario, sobre todo en estadios tempranos, es un objetivo alcanzable, son frecuentes las metástasis linfáticas incluso entre los pacientes sin evidencia de metástasis en la evaluación clínica inicial, lo que se denomina metástasis ocultas ⁶⁵.

Todas las localizaciones del tumor en la cavidad oral tienen riesgo de desarrollar metástasis linfáticas. Según Byers⁶⁶, sólo el carcinoma de la encía inferior tiene un potencial relativamente bajo de metástasis cervicales.

La incidencia de metástasis ocultas en los tumores de la cavidad oral, incluso en estadios tempranos, es significativa. Se ha publicado una incidencia variable de metástasis ocultas de entre 6-46% ⁶⁷.

En este sentido cabe destacar que las técnicas de imagen disponibles en este momento son incapaces de detectar micrometástasis⁶⁸, por lo que el tratamiento del cuello N0 sigue creando controversia hoy en día.

Las técnicas histológicas tradicionales que se basan en tinciones de hematoxilina/eosina fallan en la detección de células neoplásicas aisladas y de algunas micrometástasis. Un 25% de los especímenes quirúrgicos de cuellos clínicamente negativos (N0) contienen metástasis linfáticas menores de 3mm⁶⁹.

La incidencia de estas metástasis han aumentado cuando se han utilizado nuevas técnicas que aportan mayor sensibilidad. Estas nuevas técnicas consisten en análisis moleculares y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas a los especímenes quirúrgicos⁷⁰.

La profundidad de la invasión y el grosor del tumor también son indicadores de la posible aparición de estas metástasis⁷¹.

1.4. TRATAMIENTO DEL CUELLO EN EL CARCINOMA DE CAVIDAD ORAL.

1.4.1. Manejo del cuello con ganglios positivos (N+)

La disección cervical reglada fue descrita por Crile en 1906 y consiste en la resección en bloque del tejido linfático y adiposo desde el borde inferior de la mandíbula hasta la clavícula y extirpando estructuras no ganglionares como la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo, el nervio espinal, el plexo sensitivo cervical y la glándula submaxilar. Posteriormente se han preconizado vaciamientos cervicales más conservadores manteniendo estructuras nobles.

Suarez en 1960 desarrollo el vaciamiento cervical funcional que se basa en la relación del tejido ganglionar y las fascias del cuello⁶. Es un tipo de vaciamiento conceptualmente diferente del vaciamiento cervical radical modificado tipo III pero bastante similar. Se recomienda en tumores N0 y en tumores con ganglios no adheridos, sin invasión extracapsular y menores de 3 cm.

El "gold standar" es el vaciamiento radical o radical modificado⁷². Si las metastasis son limitadas, de pequeño tamaño (< 3 cm) y no afectan a estructuras nobles pueden realizarse abordajes más conservadores: vaciamiento funcional o vaciamientos selectivos de niveles concretos, en los que se extirpan diferentes niveles dependiendo del estadio tumoral y la localización del tumor primario⁷³.

El vaciamiento de los niveles I-III o I-IV suele ser lo más recomendado en la literatura científica. Existe controversia sobre si tratar el nivel IIB, ya que en algunos estudios⁷⁴ se ha encontrado un porcentaje bajo de metástasis (5.9%) y al realizar la disección existe riesgo de lesionar el nervio accesorio espinal.

Aun así, la actitud más generalizada es realizar la disección del nivel IIB de forma rutinaria. Cuando los tumores tienen un gran tamaño ($\geq T3$) o alcanzan la línea media se recomienda el vaciamiento del cuello contralateral⁷⁵.

Aunque el vaciamiento del nivel IV expone al paciente al riesgo de fistulas linfáticas, daño sobre el nervio frénico y mayor riesgo de hemorragia se recomienda en ocasiones por la posibilidad de "skip metastases" (metástasis que no siguen una vía de diseminación regular y "saltan" algún nivel⁷⁶). Existe un gran debate en torno a incluir de rutina el nivel IV o no. Autores como Woolgar y Lydiatt ^{77,78} apoyan realizar la disección del nivel IV porque con ello se elimina un 80-94% de los ganglios linfáticos de riesgo y porque reduce la posibilidad de "skip metastases". El nivel V se ve afectado en pocas ocasiones y es difícil que existan metástasis a este nivel sin afectación de los niveles previos⁷⁹. Otros autores como Navarro Vila defienden el vaciamiento funcional de los niveles I a V como un abordaje oncológicamente más seguro⁸⁰.

Existen otras alternativas a la cirugía como son: la radioquimioterapia o la radioterapia en monoterapia. Nikolarakos y Bell proponen el siguiente algoritmo de tratamiento ⁸¹. (ver figura 18).

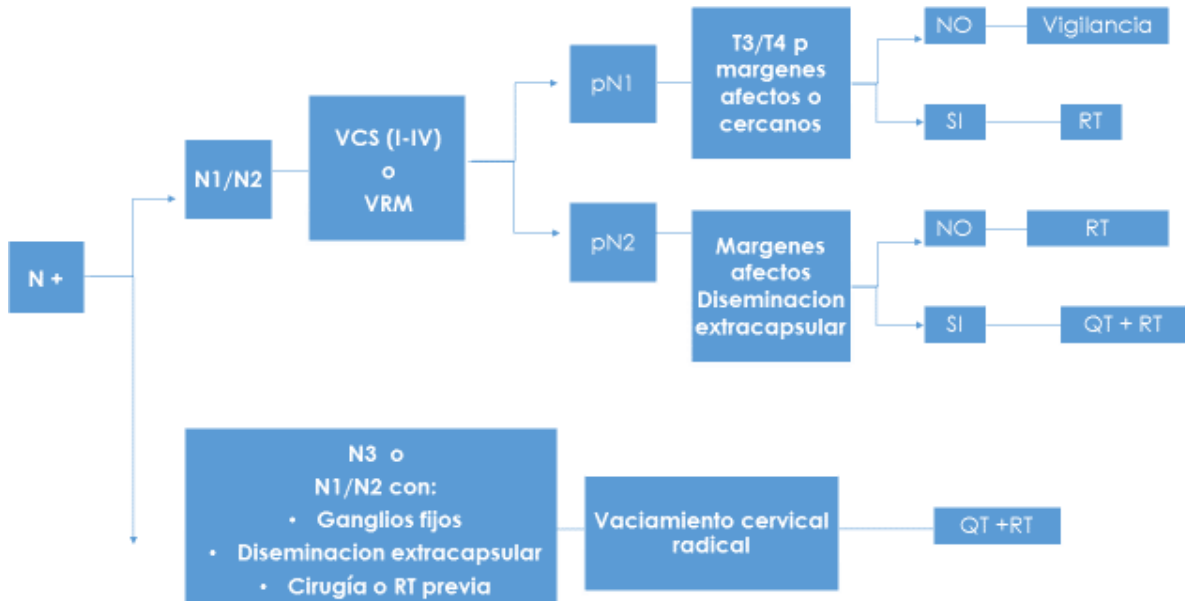


Figura. 18. Manejo del cuello con ganglios positivos. VCS (vaciamiento cervical selectivo), VRM (vaciamiento cervical radical modificado), VCR (vaciamiento cervical radical). RT (radioterapia), QMT-RT (quimioterapia y radioterapia). Nikolarakos D, Bell RB. Management of the node-positive neck in oral cancer. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008 Aug; 20(3):499-511. ⁸¹

1.4.2. Manejo del cuello clínicamente negativo (N0)

Un tema controvertido es cuando tratar profilácticamente el cuello. El trabajo de Weiss en 1994 estableció el límite en un 20% de posibilidades de desarrollar diseminación linfática cervical para recomendar tratar un cuello inicialmente negativo ⁸². Los tumores que casi siempre cumplen este criterio son los de suelo de boca y lengua.

Otros autores⁸³ recomiendan el tratamiento profiláctico a partir del 15% por dos razones: el desarrollo de técnicas quirúrgicas más conservadoras en las dos últimas décadas y el drástico empeoramiento del pronóstico de los pacientes que sufren una recidiva cervical.

Ante la falta de evidencia científica, la decisión de realizar el vaciamiento cervical depende en muchas ocasiones de los protocolos de los distintos centros médicos y de filosofía propia de cada cirujano⁸⁴.

La actitud antes los casos de N0 suele ser:

- Actitud expectante “wait and see”
- Realizar vaciamiento profiláctico.

Existe consenso para realizar vaciamiento a la mayoría de los tumores de lengua, suelo de boca y a otros tumores del resto de la cavidad oral que por su tamaño o características clínicas se sospeche la presencia de metástasis ocultas⁸⁵.

Una alternativa al tratamiento quirúrgico es la radioterapia y tiene las mismas indicaciones que el vaciamiento cervical⁴⁷.

1.4.3. Biopsia del ganglio centinela.

Algunos autores defienden la realización de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a los vaciamientos profilácticos en cuellos N0⁸⁶.

Consiste en el análisis histopatológico del ganglio localizado en el primer escalón del drenaje linfático, en relación a la zona tumoral. Cuando el tumor afecta a la línea media puede hacerse bilateral.

El procedimiento consiste en inyectar un radiotrazador en la submucosa peritumoral la víspera de la intervención y analizar la posición aproximada del ganglio con una gammacámara. Durante la intervención se puede inyectar azul de metileno para hacer más

evidente el circuito linfático y se puede identificar con un radiotrazador portátil. Después se procede a la disección del ganglio y si es positivo se puede realizar el vaciamiento cervical a continuación.

Los problemas para validar esta técnica son: la enorme cantidad de ganglios linfáticos, la dificultad para inyectar el radiotrazador en determinadas regiones y el patrón variable en la disposición anatómica de los ganglios.

Está contraindicada cuando el tamaño tumoral es > de 4 cm, sobre cuellos tratados previamente, en mujeres embarazadas o si ya se tiene certeza de la afectación ganglionar cervical³².

1.4.4. Controversias en el manejo del cuello N0 en el carcinoma epidermoide oral de maxilar superior.

Durante la mayor parte del siglo XX, existía una creencia extendida de que los carcinomas epidermoides de reborde alveolar superior y paladar tenían un porcentaje bajo de metástasis cervicales.

En las últimas dos décadas han surgido estudios que sugieren lo contrario⁸⁷. Dichos estudios demuestran porcentajes de metástasis por encima del 15% y defienden la necesidad del vaciamiento profiláctico en tumores con estadio N0 ⁸⁸.

Se dispone de pocos datos clínicos publicados sobre la verdadera incidencia de las metástasis cervicales. Los estudios han sido difíciles de interpretar debido a que:

- No se diferenciaba entre encía maxilar y mandibular
- No se diferenciaba entre paladar duro o blando
- No se diferenciaba de los tumores de seno maxilar
- No se diferenciaba por la histología del tumor
- Escasa prevalencia de estos tumores

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dada la controversia planteada en cuanto a la posibilidad de una mayor proporción de metástasis linfáticas en pacientes de carcinoma de mucosa del maxilar superior (reborde alveolar y paladar duro) frente a la previamente descrita se podría plantear la posibilidad de modificar los protocolos de disección cervical profiláctica en carcinomas originados en la mucosa oral del maxilar superior frente al protocolo previo de vigilancia.

2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis de este estudio es que existe un riesgo de metástasis cervicales ocultas por encima del 15% en el carcinoma de maxilar superior y que dicho riesgo es similar a otro tumor de cavidad oral. Por lo que la indicación de tratamiento cervical sería similar a otras localizaciones.

2.2 OBJETIVOS

Principales

- 1) Definir el riesgo de metástasis cervicales (proporción global de metástasis, metástasis ocultas y recurrencias cervicales) en el carcinoma escamoso de maxilar superior y compararlo con el

riesgo de metástasis cervicales del carcinoma escamoso de lengua.

- 2) Evaluar la supervivencia a los 5 años y la letalidad por el carcinoma escamoso de maxilar superior. Comparar ambos datos con el carcinoma escamoso de lengua.
- 3) Evaluar el conocimiento actual sobre la materia mediante una revisión bibliográfica sistemática.

Secundarios

- 4) Evaluar si existen diferencias en la aparición de metástasis cervicales en el carcinoma escamoso de maxilar superior dependiendo de diferentes variables independientes.
- 5) Evaluar si existen diferencias en la aparición de metástasis cervicales en el carcinoma de lengua dependiendo de diferentes variables independientes

2.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- Existe controversia actual en este tema con implicación en protocolos terapéuticos.

- No hemos encontrado estudios de este tipo en nuestro medio demográfico.
- No existe evidencia científica sobre este tema. La mayoría de los estudios de la literatura tienen un tamaño muestral: $N < 30$ y tienen déficits metodológicos y de diseño.
- Existen pocos estudios que comparen el carcinoma maxilar con otros tumores de cavidad oral.
- No se ha analizado la tasa de letalidad ni se ha comparado en otros estudios.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

En este bloque de material y métodos se describirá en un primer apartado los aspectos más destacados del diseño del estudio, la selección de los pacientes y el registro de datos del estudio.

Por último se expondrá la metodología estadística aplicada.

3.1. ESTUDIO OBSERVACIONAL.

3.1.1. Tipo de Estudio y Diseño.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de cohortes, multi-céntrico. Consta de 2 cohortes:

- La cohorte de estudio: pacientes que padecen carcinomas escamosos de maxilar superior (reborde alveolar y paladar duro).
- La cohorte de comparación: pacientes que padecen carcinoma escamoso de lengua.

3.1.2. Marco del estudio.

El estudio se enmarca en la población del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y a pacientes que acudieron a las Unidades de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Clínica Navarro Vila y del Instituto Maxilofacial Dr. Acero.

Al Hospital General Universitario Gregorio Marañón le corresponde el área 1 de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, España). El área 1 de salud abarcaba en 2006 una población en torno 743.421 personas correspondientes a diferentes barrios y distritos de la ciudad ⁸⁹. Aunque es difícil establecer un número exacto porque durante los años que abarca el estudio la población madrileña ha aumentado. Entre los años 1991 y 1996 la población se incrementó, en promedio, un 0,29% anual, mientras que el crecimiento entre los años 2000 y 2002 fue de 4,49%. y ha habido modificaciones en las áreas de salud de la Comunidad Autónoma de Madrid⁹⁰.

Por lo tanto se trata de una población urbana casi en su totalidad, que consta de una población inmigrante de otros países de en torno al 11-15% dependiendo de las áreas. En la Comunidad de Madrid se ha multiplicado la población inmigrante por diez desde 1986 alcanzando los 454.558 residentes extranjeros en 2002 ⁹⁰. El nivel socioeconómico es medio aunque heterogéneo, con áreas como el distrito de Retiro cuyos habitantes disponen de rentas anuales de más de 14.000 euros per cápita a zonas del distrito de Vallecas por debajo de los 9000 euros anuales per cápita⁹⁰.

La Población que acudió a las clínicas Privadas es muy heterogénea, pero el perfil del paciente suelen ser pacientes de la Comunidad Autónoma de Madrid, con un nivel de renta anual medio-alto.

Todos los miembros de la población del estudio disfrutaban como en el resto de España de una sanidad gratuita y universal (en el momento del estudio). Los que fueron tratados en las Clínicas privadas además poseen Seguros Médicos Privados o abonaron el coste del tratamiento en sus respectivas Clínicas Privadas.

La población con mayor riesgo de padecer cáncer de cavidad oral son los pacientes mayores de 50 años que en Madrid corresponden al 28.5% de la población. (población entre 50-65 años = 20% ; población mayor de 65 = 8.5 %) según datos del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid⁹⁰.

3.1.3. Fuente de datos.

Las fuentes de datos fueron las siguientes:

- Archivo General de Historias Clínicas de Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- Archivo de intervenciones y partes de quirófano del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Archivo histológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

- Archivo y Registro de la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Clínica Navarro Vila.
- Archivo y Registro de la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial del Instituto Maxilofacial Dr. Acero de Madrid.

3.1.4. Población de estudio.

3.1.4.1 Metodología de la selección y obtención de la muestra.

Se incluyeron en el estudio pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de maxilar superior y pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de lengua. Los pacientes fueron tratados por los Servicios de: Cirugía Oral y Maxilofacial u Otorrinolaringología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM, Madrid), de la Comunidad Autónoma de Madrid (España), entre Enero de 1990 y Enero de 2012. Se descartaron los pacientes tratados entre 1980 y 1989 porque faltaban datos relevantes de las historias clínicas o el seguimiento fue incompleto.

También se incluyeron pacientes tratados de carcinoma escamoso de maxilar superior y de lengua entre los años 1990 y 2012 en 2 Clínicas Privadas: en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Clínica Navarro Vila de Madrid y en la Unidad de Cirugía Oral y Maxilofacial del Instituto Maxilofacial Dr. Acero de Madrid.

Se realizó una búsqueda inicial de un listado elaborado con los datos de las diferentes fuentes previamente descritas.

Se realizó una primera búsqueda para seleccionar los pacientes con tumores primarios de encía maxilar, paladar duro o alveolo maxilar. Se utilizaron los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10):

- CIE 9-CM (145.2 neoplasia maligna de paladar duro, 145.5 neoplasia maligna de paladar no especificado, 145.8 neoplasia maligna de otras partes especificadas de la boca, 145.9 neoplasia maligna de boca parte no especificada).
- CIE 10 (D.00.03 carcinoma in situ de encía y reborde alveolar edentulo, D.00.05 carcinoma in situ de paladar duro, C.03.0 neoplasia maligna de encía superior, C.03.9 neoplasia maligna de encía no especificada, C.05.0 neoplasia maligna de paladar duro, C.05.9 neoplasia maligna de paladar no especificada)

La búsqueda secundaria seleccionó los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para entrar a formar parte del estudio.

Se incluyeron todos los casos encontrados que cumplían estos criterios.

Para obtener la muestra de carcinomas de lengua se realizó una búsqueda con los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 9 y CIE 10):

- CIE-9-CM (141.1 neoplasia maligna de superficie dorsal de la lengua, 141.2 neoplasia maligna de punta y borde lateral de lengua, 141.3 neoplasia maligna de la superficie ventral de la lengua, 141.4 neoplasia maligna de dos tercios anteriores de la lengua, parte no especificada, 141.8 neoplasia maligna de otros sitios de la lengua), 141.9 neoplasia de lengua parte no especificada, 144 neoplasia maligna de suelo de boca.
- CIE 10 (C.02.0 neoplasia maligna de superficie dorsal de la lengua, C.02.1 neoplasia maligna de borde de la lengua, C.02.2 neoplasia maligna de la superficie ventral de la lengua, C.02.3 neoplasia maligna de dos tercios anteriores de la lengua, parte no especificada, C02.9 neoplasia maligna de la lengua, no especificada, C.04 neoplasia maligna de suelo de boca).

Posteriormente se realizó el siguiente procedimiento para el muestreo:

- La muestra se obtuvo por aleatorización, seleccionando un número equivalente de tumores que los encontrados con el diagnóstico de carcinoma de maxilar superior
- Se ordenaron en una tabla de Excel. A cada uno se le asignó un número identificativo y mediante la función matemática=ALEATORIO () de Excel se les asignó un número aleatorio uniformemente distribuido. Se seleccionaron los primeros 37 casos y se incluyeron los casos encontrados que cumplían los

criterios de inclusión y exclusión. Si alguno no cumplía los criterios se descartaba y se seleccionaba el siguiente en la lista.

3.1.4.2 **Criterios de inclusión y exclusión.**

La muestra de los carcinomas escamosos de maxilar superior se obtuvo mediante los siguientes criterios. (**cohorte de estudio**).

- Criterios de inclusión de los tumores de maxilar superior.
 - Padecer un carcinoma epidermoide primario de paladar duro, encía maxilar o alveolo maxilar.
 - Diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide.
- Criterios de exclusión de los tumores de maxilar superior.
 - Tratamiento previo del tumor.
 - Cirugía oncológica o radioterapia previa en el área de cabeza y cuello.
 - Carcinoma epidermoide que se origine en las fosas nasales o en los senos paranasales.
 - Carcinoma epidermoide que se origine en el paladar blando.
 - Inadecuado periodo de seguimiento clínico postoperatorio: pérdida de información en las historias clínicas, pacientes

que no acuden regularmente a las citas o pérdida del paciente antes de los 12 meses por causas distintas al óbito.

La muestra de los carcinomas escamosos lengua se obtuvo mediante los siguientes criterios. (**cohorte de comparación**).

- Criterios de inclusión de los tumores de lengua.
 - Padecer un carcinoma epidermoide primario de lengua.
 - Diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide.
- Criterios de exclusión de los tumores de lengua.
 - Tratamiento previo del tumor.
 - Cirugía oncológica o radioterapia previa en el área de cabeza y cuello.
 - Carcinoma epidermoide que se origine en otra zona de la cavidad oral e invada la lengua.
 - Carcinoma epidermoide que se origine en la base de la lengua.
 - Inadecuado periodo de seguimiento clínico postoperatorio: pérdida de información en las historias clínicas, pacientes que no acuden regularmente a las citas o pérdida del paciente antes de los 12 meses por causas distintas al óbito.

3.1.4.3 **Tamaño muestral.**

El tamaño muestral, al tratarse de un estudio retrospectivo viene determinado por el número de casos que cumplen los criterios de inclusión dentro del tiempo de análisis del estudio. Se ha elegido el número máximo de años posibles para estudiar en nuestro contexto. (Desde la creación del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón hasta Enero de 2012).

3.1.5 **Protocolo de diagnóstico, tratamiento y manejo de los casos.**

Los pacientes fueron diagnosticados de carcinoma epidermoide de maxilar superior (alveolo, encía o paladar duro) o de carcinoma epidermoide de lengua mediante examen clínico, pruebas de imagen (tomografía computarizada, ortopantomografía o/y resonancia nuclear magnética) y biopsia. Antes y después del tratamiento los pacientes fueron presentados en el Comité Oncológico de Cabeza y Cuello del Hospital General Universitario Gregorio Marañón donde se tomaron las decisiones terapéuticas consensuadas basados en los protocolos internacionales para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

En las clínicas Privadas siguieron un criterio similar. Los tratamientos se tomaron en un Comité Oncológico y los criterios de tratamiento y las técnicas utilizadas fueron similares a las desarrolladas en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Nuestro protocolo consistía en realizar vaciamiento profiláctico en casos N0 de lengua unilateral o bilateral salvo que no lo precisase por indicación del cirujano o contraindicación clínica.

En el caso de los tumores maxilares sólo se realizaba vaciamiento cervical de los tumores N+ en el diagnóstico preoperatorio. Salvo indicación del cirujano.

En todos los casos de recurrencias cervicales se realiza rescate quirúrgico mediante vaciamiento cervical radical o radical modificado salvo que exista alguna contraindicación clínica para realizarlo. Tumor irreseccable o mal estado general del paciente.

3.1.6. Periodo de estudio.

El estudio analiza los datos desde Enero del año 1990 hasta Enero del año 2012. El periodo de estudio corresponde a 22 años.

Los pacientes fueron seguidos por un mínimo de 12 meses o hasta su muerte.

3.1.7. Recogida de datos y codificación.

Para la recogida de datos se utilizó una ficha (ver figura 19) que incluía una serie de apartados que expondré a continuación y un código de asignación a cada paciente para asegurar la confidencialidad.

Posteriormente dichos datos se volcaron en una base de datos Microsoft ACCESS®.

Los datos relevantes para el estudio se codificaron con códigos numéricos en una tabla Microsoft EXCEL® para facilitar su tratamiento estadístico.

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Código:

Datos epidemiológicos y filiación

Edad:

Género:

Antecedentes médicos

Antecedentes quirúrgicos

Medicación habitual

Alergias y reacciones medicamentosas

Fumador/ Bebedor

Datos clínicos

Tipo de Lesión

Tamaño tumoral clínico

Localización del tumor

Estado ganglionar a la exploración

Tamaño tumoral en pruebas de imagen

Estado ganglionar en pruebas de imagen

Datos del tipo de tratamiento

Resección tumoral

Vaciamiento cervical

Fecha de cirugía

Reconstrucción

Tratamiento adyuvante

Decisión del Comité de tumores.

<u>Datos histológicos</u>
Tamaño tumoral
Grado de infiltración
Márgenes de resección
Grado de diferenciación
Invasión perineural/perilinfática o perivascular
Metástasis cervical
<u>Seguimiento</u>
Complicaciones postquirúrgicas o postradioterapia o postquimioterapia
Supervivencia
Causa de muerte
Recidiva/persistencia
2º tumor
Metástasis en otro órgano
Muerte/Vida

Figura 19. Ficha de recogida de datos

3.1.8. Ética y legislación.

En este estudio se ha respetado la legislación vigente en España y las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

"Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica"⁹¹.

"Declaración de Helsinki" La Asociación Médica Mundial (AMM)⁹² ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

3.1.9. Medida de las variables y descripción de las variables.

3.1.9.1 Datos sociodemográficos:

- Edad. Variable cuantitativa
- Género. Variable cualitativa dicotómica. 2 categorías (hombre y mujer)
- Hábito tabáquico. Variable cualitativa ordinal. Se clasifica en:
 - No fumador
 - Ex fumador (< 10 años)
 - Exfumador (> 10 años).

- Fumador (< 10 cigarrillos/día),
- Fumador (más de 10 cigarrillos/día)

- o Hábito enólico. Variable cualitativa ordinal. No se registró por falta de datos.
- o Antecedentes médicos. Variable cualitativa policotómica: ninguno, cardiovasculares, diabetes, cirugía previa, neurológicos, digestivos, infecciosos, endocrinos, reumatológicos y fracturas.
- o Alergias. Variable cualitativa dicotómica. Se tuvo en cuenta si el paciente era alérgico a algún medicamento o material médico o no.

3.1.9.2 **Datos clínicos:**

- o Sintomatología clínica. Variable cualitativa policotómica.
 - En tumor maxilar: pérdida de piezas dentales, disconfort, dolor, sangrado, molestias y asintomático.
 - En tumor de lengua: molestias y roce, dolor, anquiloglosia y sobreinfección.
- o Localización del primario. Variable cualitativa policotómica.

La localización del tumor primario en el maxilar superior fue clasificada en 3 áreas ⁹³. (ver figura 20).

- Area I. De la transición del paladar blando y duro hasta el foramen incisivo.

- Area II: Del foramen incisivo al reborde alveolar.
- Area III: Reborde alveolar.

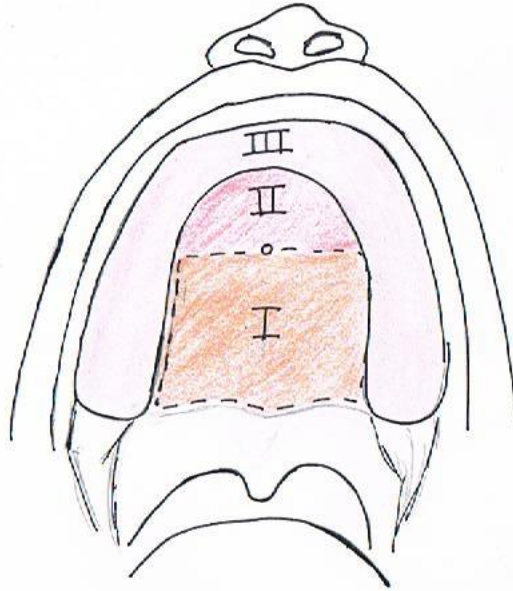


Figura 20. Localización del tumor primario del maxilar superior.

Para el tratamiento estadístico se agrupó en los siguientes grupos:

- Grupo 1 (tumores localizados área I)
- Grupo 2 (tumores localizados en área II)
- Grupo 3 (tumores localizados en área III)
- Grupo 4 (tumores localizados en áreas I +II del paladar)
- Grupo 5 (I + III o II + III o I + II + III). Tumores que afectan paladar y reborde alveolar.

La localización del tumor en la lengua se clasificó en las siguientes posiciones:

- Borde lateral
- Punta lingual
- Cara ventral y suelo de boca
- Dorso
- Hemilengua.
- o Tipo de lesión. Se clasificó en:
 - Lesión plana
 - Lesión ulcerada
 - Lesión proliferativa
 - Lesión proliferativa y ulcerada
- o Tamaño tumoral preoperatorio. Se trata de una variable cualitativa ordinal.

Para clasificar la enfermedad oncológica de los pacientes se utilizó el sistema de clasificación de tumores TNM, desarrollado por Pierre Denoix y actualizado y mejorado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC). Para este trabajo se utilizó la última actualización de esta clasificación que data del año 2010³⁵.

Este método para estadiar el tumor utiliza un sistema alfa-numérico. Las letras TNM representan: el tamaño del tumor (T), los ganglios afectados (N) y las metástasis (M) respectivamente. Los números indican

un nivel cada vez mayor de afectación tumoral de 0 a IV. A veces se añaden subíndices para realizar subdivisiones o indicar características. Por ejemplo: Tis (carcinoma in situ) o Tx (primario desconocido). (ver tabla 2).

Cada combinación TNM corresponde a una etapa o estadio tumoral de cinco posibles. (0, I, II, III y IV). (Ver tabla 2).

Tx (no es posible la existencia de evidenciar existencia de tumor primario).

Tis (carcinoma "in situ").

T1 tamaño del tumor primario menor de 2cm en su dimensión mayor.

T2 tamaño del tumor primario entre 2-4 cm en su dimensión mayor.

T3 tamaño del tumor primario mayor de 4 cm en su dimensión mayor.

T4a el tumor invade solo las estructuras adyacentes: hueso mandibular o maxilar, seno maxilar, fosas nasales, orofaringe, suelo de boca, vestíbulo, labio o piel de la cara). La erosión leve del alveolo no se considera T4.

T4b El tumor invade el espacio masticatorio, las apófisis pterigoides o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida interna.

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

- N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor.
- N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
- N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión.
- N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión.
- N3 Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.

Tabla 2. Clasificación del estadio tumoral. TNM³⁵.

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

Se utilizaron estos parámetros para los resultados clínicos, radiológicos y anatomo-patológicos.

3.1.9.3 Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos.

- Diagnóstico preoperatorio del estado de los nódulos linfáticos. Variable cualitativa dicotómica. Se consideró N0 (ausencia de metástasis), N+ (presencia de metástasis).
- Vaciamiento cervical. Variable cualitativa policotómica. Se consideró vaciamiento cervical funcional unilateral, vaciamiento cervical funcional bilateral, vaciamiento cervical radical o radical modificado unilateral, vaciamiento

cervical radical o radical modificado bilateral. Otra categoría era ninguno (no se realiza vaciamiento). (ver figura 21).

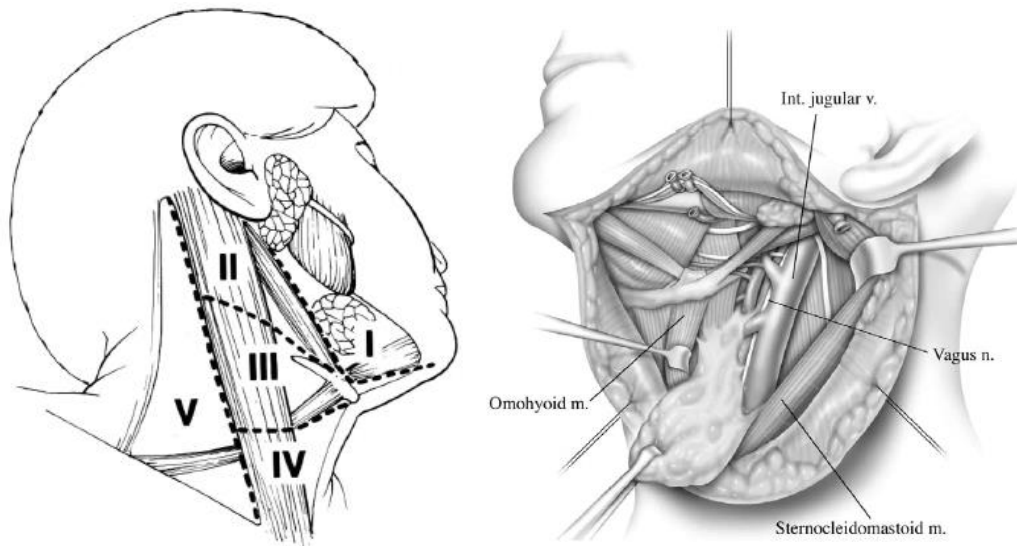


Figura 21. Niveles ganglionares. Principales límites del vaciamiento y estructuras nobles que se deben conservar. Soly Baredes, Erik Cohen. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 12/2004; 15(4):264-268.

La disección cervical radical modificada tipo I conserva el nervio accesorio o espinal. La disección cervical radical modificada tipo II conserva el nervio espinal y el músculo esternocleidomastoideo. La disección cervical radical modificada tipo III: conserva el nervio espinal, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna. No se distinguió entre los diferentes subtipos por el tamaño muestral.

Siendo el abordaje más utilizado en el cáncer de cavidad oral, el vaciamiento cervical supraomohioideo (niveles I, II y III), se considera un tipo de vaciamiento cervical funcional. También realizaron vaciamientos cervicales funcionales que incluían los niveles IV y V.

- o Metástasis cervicales. Variable cuantitativa discreta.
 - Incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico (N+): pacientes con biopsia positiva por punción aspiración con aguja fina (PAAF) si no eran operables o por estudio histopatológico del espécimen quirúrgico.
 - Incidencia de metástasis ocultas: metástasis halladas tras realizar vaciamiento cervical (N0) o/y diagnosticadas dentro de los primeros 6 meses de seguimiento.
 - Incidencia de metástasis ocultas en vaciamiento cervicales N0: halladas en vaciamientos cervicales (N0) únicamente.
 - Incidencia de recurrencias cervicales: metástasis cervicales que aparecen tras los 6 meses del tratamiento.
 - Incidencia global de metástasis: la suma de metástasis en el momento del diagnóstico, metástasis ocultas y recurrencias cervicales. Es lo que hemos analizado para el análisis estadístico, debido al pequeño tamaño muestral y la incidencia relativamente baja.

3.1.9.4 **Datos del manejo del paciente.**

- o Decisión del comite de tumores. Variable cualitativa policotómica.
 - vigilancia
 - radioterapia
 - quimioterapia
 - radio-quimioterapia.

- o Fecha de tratamiento. Variable cualitativa dicotómica. Se consideró el haber sido intervenido o tratado antes o después del año 2000. Es una división arbitraria pero que la justifico porque es más o menos la mitad del periodo de seguimiento. El objetivo es evaluar si existen diferencias importantes que puedan deberse a los avances en diagnóstico, tratamiento o cambios en la población.
- o Tipo de resección tumoral. Variable cualitativa policotómica.

En el caso del carcinoma de maxilar superior, se dividió en (ver figura 22):

- Ninguna
- Maxilectomia parcial
- Hemimaxilectomia sin resección orbitaria.
- Hemimaxilectomia con resección orbitaria
- Maxilectomia total sin resección orbitaria
- Maxilectomia total con resección orbitaria
- Resección paladar duro.

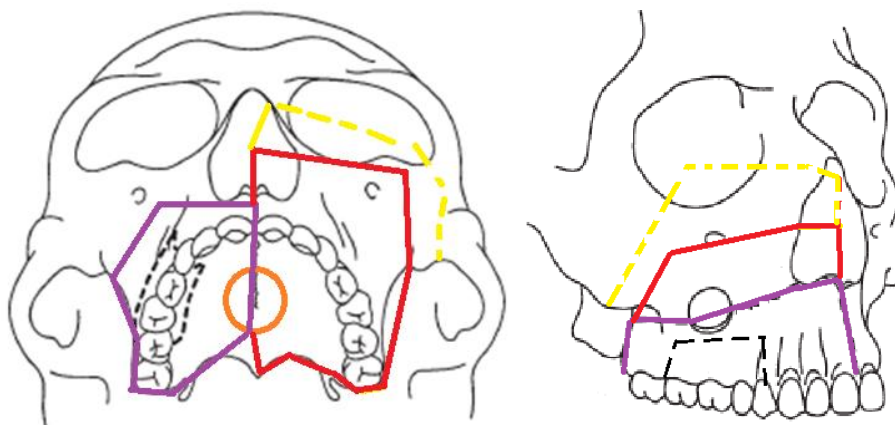


Figura 22. Tipo de resecciones tumorales. Maxilectomia parcial (negro punteado), Hemimaxilectomia sin resección orbitaria de infraestructura (en morado) y media (en rojo), Hemimaxilectomia con resección orbitaria (amarillo).

En el caso del carcinoma de lengua. Se consideraron las siguientes categorías(ver figura 23):

- Ninguna
- Glosectomía parcial
- Hemiglosectomía.
- Hemiglosectomía y resección de suelo de boca.
- Glosectomía total
- Glosectomía + mandibulectomía.
- Resección cara ventral-suelo de boca

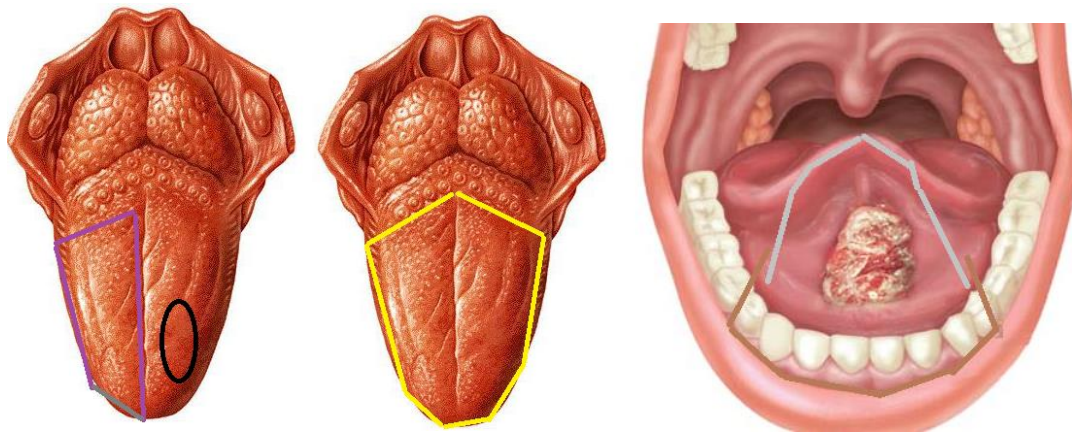


Figura 23. Tipos de resecciones tumorales de lengua. Glosectomía parcial (negro), Hemiglosectomía (morado), Glosectomía total (amarillo), Glosectomía parcial con resección de suelo de boca (gris), Glosectomía con mandibulectomía marginal o segmentaria. (marrón).

- o Reconstrucción. Variable cualitativa policotómica.

En la reconstrucción del maxilar superior se utilizaron las siguientes técnicas:

- Colgajo temporal unilateral. Colgajo muscular que se transpone a la cavidad oral por debajo del arco cigomático. Es un colgajo vascularizado por la arteria temporal profunda. Colgajo temporal

bilateral, se usa en defectos de gran tamaño se pueden utilizar los dos músculos temporales. (Ver figura 24).

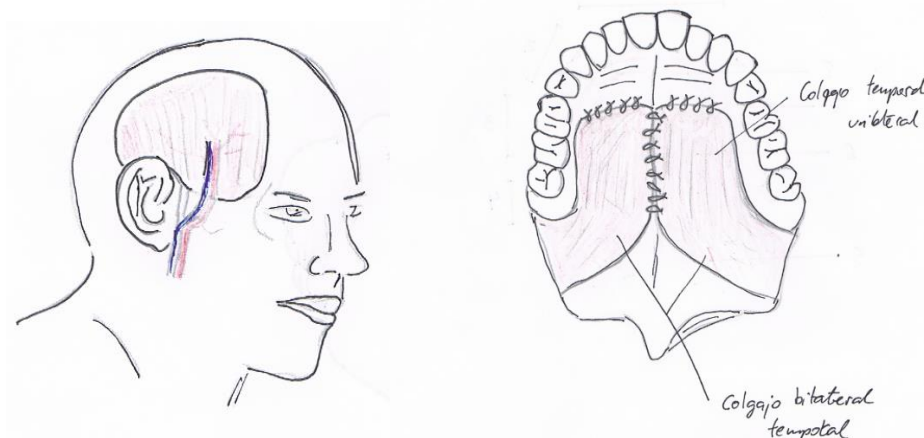


Figura. 24. Colgajo de músculo temporal unilateral y bilateral.

- Colgajo de bola de Bichat.- colgajo pediculado intraoral que utiliza la Bola adiposa de Bichat para cubrir defectos de pequeño tamaño. (ver figura 25)

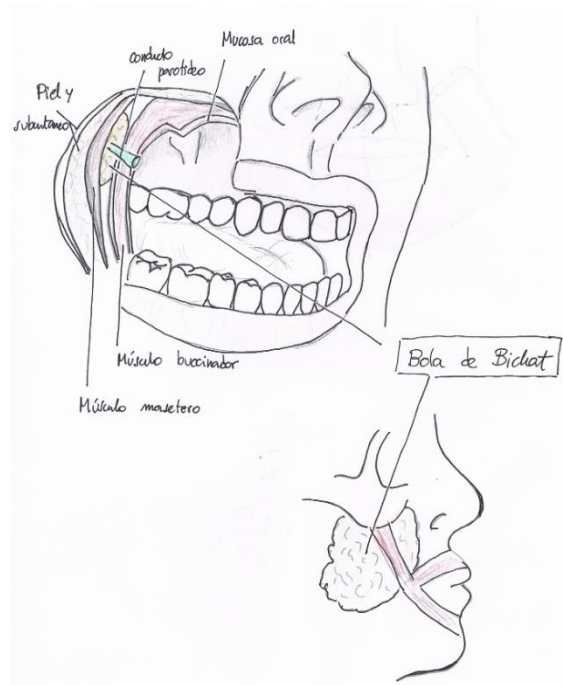


Figura 25. Colgajos de reconstrucción local: Colgajo de Bola de Bichat

- Colgajo nasogeniano.- colgajo pediculado muy versátil que puede usarse como colgajo aleatorio por las importantes anastomosis del plexo subdérmico o como colgajo axial basado en las arterias transversa facial, angular, infraorbitaria o dorsal nasal. (Ver figura 26).



Figura 26. Colgajos de reconstrucción local: Colgajo nasogeniano

- Cierre directo o 2ª intención.- si el defecto es de pequeño tamaño puede cerrarse de forma directa. Si es superficial puede colocarse un apósito hemostático o dejar el lecho cruento para una cicatrización por 2ª intención.

- Combinación de colgajos locales.- uso combinado de colgajo temporal y bola de Bichat u otras posibles combinaciones.

- Colgajo libre de recto mayor del abdomen.- El colgajo de músculo recto mayor del abdomen es un colgajo tipo III de la clasificación de Mathes y Nahai⁹⁴, está irrigado por 2 pedículos vasculares: la arteria y

vena epigástrica superior y la vena y arteria epigástrica inferior. (ver figura 27).

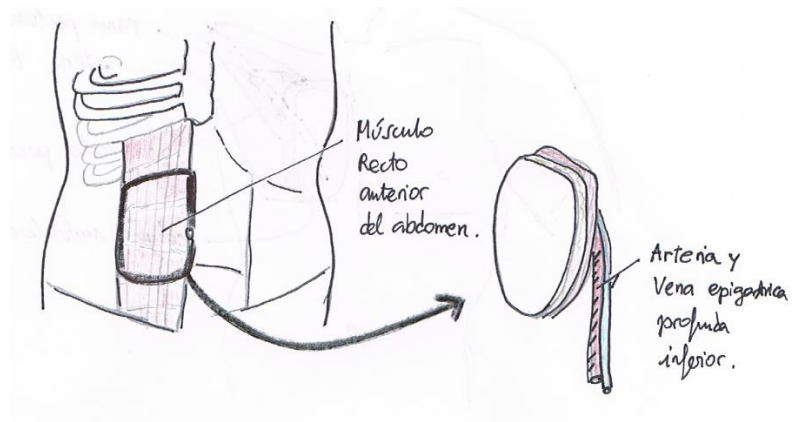


Figura 27: Colgajo recto mayor del abdomen.

El gran volumen del músculo, su sencilla obtención y la posibilidad de trabajar simultáneamente en 2 campos hace que sea un colgajo utilizado en defectos masivos que requieran sellar la órbita, reconstruir el maxilar y separar la cavidad oral de las fosas nasales.

En la reconstrucción de la lengua se utilizaron las siguientes técnicas:

- Cierre directo o injerto. En defectos menores de 2 cm que por su localización en punta lingual, zona central del dorso o borde lateral sean susceptibles de un cierre directo sin menoscabo de la función y la movilidad lingual. (Ver figura 28)

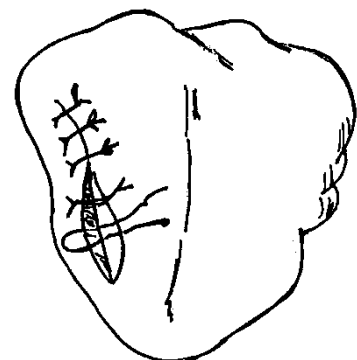


Figura. 28. Cierre directo.

- Buccinador. Colgajo pediculado intraoral músculo mucoso basado en la arteria facial que se utiliza en defectos de pequeño-mediano tamaño de la lengua y otras zonas de la cavidad oral como: mucosa de suelo de boca, trígono retromolar, encía o mucosa yugal.
- Colgajo antebraquial radial. Es un colgajo fino y plegable que se utiliza mucho en la reconstrucción lingual. Se usa como colgajo libre vascularizado por la arteria radial. Se suele diseñar fasciocutáneo. Es muy versátil, permite trabajar en 2 campos y ha sido el más usado hasta el advenimiento de los colgajos basados en arterias perforantes que tienen la ventaja de causar una menor morbilidad en la zona donante y dar mayor libertad en el diseño del colgajo. (ver figura 29).

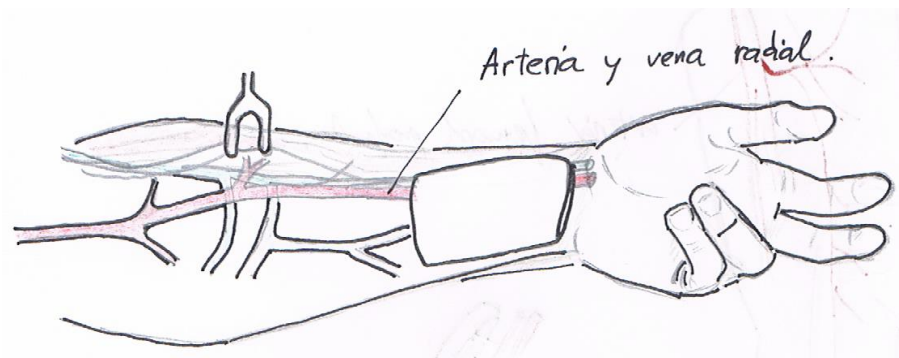


Figura 29. Colgajo antebraquial radial.

- Recto anterior del abdomen (ver descripción previa).
- Colgajo pectoral. Colgajo pediculado músculocutáneo vascularizado por la rama pectoral de la arteria toracoacromial. Es colgajo seguro pero es muy voluminoso y dota de escasa

funcionalidad a las estructuras reconstruidas como la lengua. (ver figura 30).

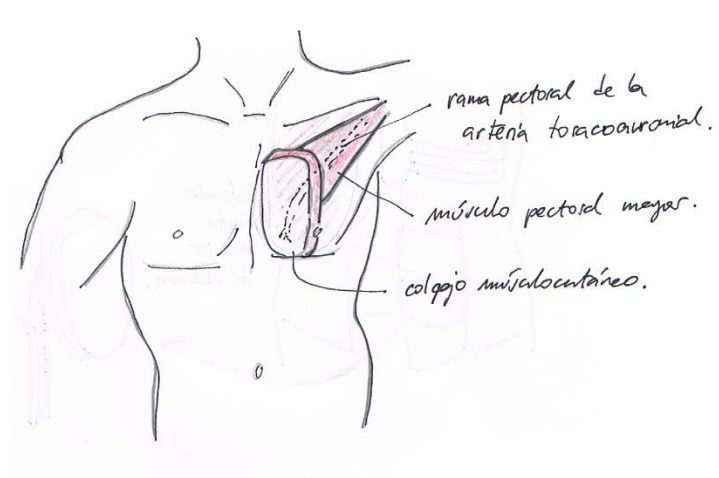


Figura 30. Colgajo pectoral.

- ALT (colgajo antero-lateral de muslo). Colgajo fasciocutáneo diseñado para disminuir la morbilidad de la zona donante. El pedículo de este colgajo es la rama descendente de la arteria femoral circunfleja externa. (Ver figura 31).

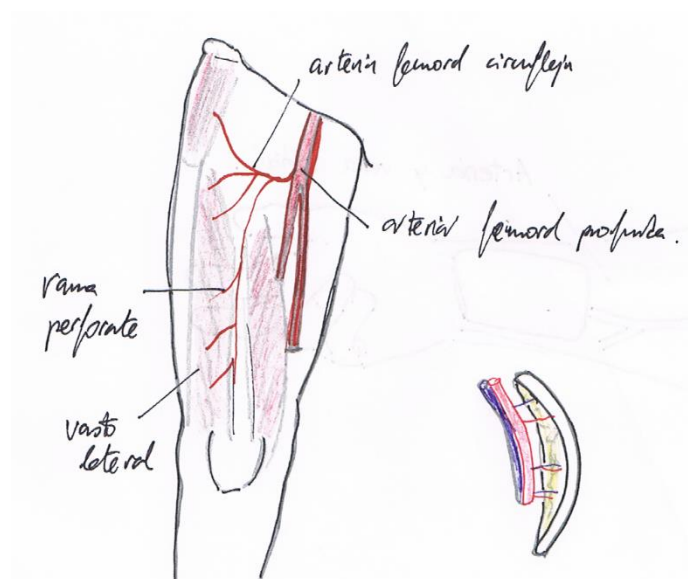


Figura 31. Colgajo anterolateral de muslo (ALT).

- Complicaciones postquirúrgicas: variable cualitativa policotómica.

Se valoraron las siguientes categorías: no cirugía, ninguna, hematoma o seroma, infección postquirúrgica, defecto palpebral, comunicación orosinusal, parálisis facial, complicaciones médicas poco relevantes: fiebre, hipertensión, hiperglucemia, etc, dehiscencia de herida, defecto de labio.

3.1.9.5 **Datos del estudio histopatológico de la muestra.**

- Grado de infiltración del tumor. Variable cualitativa ordinal.
 - Desconocido.- si no se realizó cirugía
 - Afecta a la mucosa
 - Afecta hasta el plano de la submucosa-lamina propia
 - Afecta músculo (sólo en el caso de la lengua)
 - Afecta al periostio y/o hueso.
- Márgenes de resección. Se trata de una variable cualitativa.
 - Desconocido
 - Márgenes libres.- no se detecta tumor en los márgenes.
 - Márgenes afectados.- tumor en 1 o más de los márgenes quirúrgicos.
 - Márgenes cercanos: tumor a menos de 5 mm del margen de resección.
- Grado de diferenciación de las células tumorales. Es una variable cualitativa ordinal
 - GX: No es posible asignar un grado (grado indeterminado)

- G1: Bien diferenciado (grado bajo)
- G2: Moderadamente diferenciado (grado intermedio)
- G3: Escasamente diferenciado (grado alto)
- G4: Indiferenciado (grado alto)
 - o Invasión microscópica del tumor. Es una variable cualitativa
- Desconocido
- No invasión
- Invasión perilinfática/perivascular o/y perineural

3.1.9.6 Datos de seguimiento.

- o Recidiva tumoral: variable cualitativa ordinal.
 - Ausencia de recidiva
 - 1 recidiva o persistencia tumoral.
 - 2 o más recidivas tumorales.
- o Existencia de un segundo tumor: variable cualitativa ordinal
 - Ausencia de 2º tumor.
 - Aparición de 1 segundo tumor
 - Aparición de 2 o más tumores consecutivos.
- o Metastasis en otro organo: variable cualitativa dicotómica.
 - Sí
 - No
- o Causa de muerte:
 - Vivo al fin de seguimiento o estudio.
 - Progresión local del tumor.
 - Afectación metastásica.
 - Progresión local y metastasica

- Otras
- 2º tumor
 - o Supervivencia: variable cuantitativa discreta.

Se analizó en meses. El valor máximo fue 60 meses (5 años) desde el diagnóstico de la enfermedad.

3.1.10 Evaluación de los resultados.

3.1.10.1 Metodología para la evaluación de los resultados.

En este apartado determinamos que variables resultado hemos considerado.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables.

Se realizó un análisis bivalente sobre si la aparición de metástasis cervicales se ve influida por diferentes variables independientes que se exponen a continuación.

Se realizaron subdivisiones de los pacientes utilizando diferentes parámetros para agrupar los pacientes en grupos de riesgo:

- **Tamaño tumoral:** La variable tamaño tumoral (diagnóstico definitivo histopatológico) Agrupación por riesgo basado en el tamaño tumoral⁹³. Se dividió en 2 grupos: (1) Ta: bajo riesgo que incluye los tamaños tumorales T1-T2; (2) Tb: alto riesgo que incluye los tamaños tumorales T3-T4.

- **Localización del tumor:**

Para los tumores de maxilar: se hicieron 2 análisis. Primero, la variable localización tumoral se dividió en 2 grupos: 1: afectación del paladar (I-II); 2: afectación de encía-alveolo (III) y se analizó. Posteriormente se dividió se dividió en 5 grupos: 1: afectación del paladar anterior (I); 2: afectación de paladar posterior (II); 3: afectación de encía-alveolo (III); 4: afectación de paladar (I-II); 5: afectación de encía-alveolo + paladar. (I-II-III).

Para los tumores de lengua se hicieron 2 análisis. Primero, La variable localización tumoral se dividió en 2 grupos: 1: borde lateral; 2: resto de la lengua. Posteriormente se dividió en 5 grupos: 1: borde lingual; 2: punta lingual; 3: cara ventral; 4: dorso; 5: hemilengua.

- **Género:** masculino/femenino

- **Edad:** Respecto a la edad, se dividió la muestra en 2 grupos: El valor de corte se situó en la edad media. El grupo (1) representa a los pacientes menores de la edad media y el grupo (2) a los pacientes por encima de la edad media. También se utilizó como valor de corte la mediana. Grupo (1) pacientes menores de la mediana y grupo (2) pacientes mayores de la mediana.

- **Hábito tabáquico:** Se analizó de 2 formas. La variable "hábito tabáquico" se

analizó dividiendo la variable fumador en 2 valores: (1) No fumador más exfumador de más de 10 años y (2) fumadores o exfumador más de 10 años.

- **Profundidad de infiltración tumoral:** En el caso de los tumores maxilares y en la variable "profundidad de infiltración tumoral" se dividió en 3 valores: mucosa, submucosa y hueso. En el caso de los tumores de lengua la variable se dividió en 2 valores: mucosa-submucosa y músculo.
- **Margen de resección quirúrgico:** Se dividió la variable margen de resección en 2 valores: (1) Margen libre, (2) margen afecto o cercano.
- **Grado de diferenciación tumoral:** Se dividió la variable grado de diferenciación histológica en 3 grupos: (1) G1 (tumor bien diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado), (2) y G3 (tumor pobremente diferenciado).
- **Invasión tumoral microscópica:** Se dividió la variable invasión en 2 valores: (1) No invasión (2) invasión perilinfática, perineural o perivascular.
- **Fecha de tratamiento:** Se dividió la variable fecha de tratamiento en 2 grupos uno (1) que agrupaba a los pacientes diagnosticados y tratados antes del año 2001 y en el otro (2) a partir del año 2001 inclusive. Es una clasificación arbitraria pero que la justifico por los cambios tecnológicos y científicos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores a lo largo de los años que dura el estudio 22 años.

Estos cambios podrían influir en una mayor o menor presencia de metástasis.

La hipótesis nula: no hay diferencias en la incidencia de metástasis cervicales entre las diferentes categorías de cada factor de riesgo.

Se realizó un análisis de supervivencia en los 2 tipos de tumores por separado y después se compararon con métodos estadísticos.

La hipótesis nula: no hay diferencias en la supervivencia entre el tumor de maxilar superior y de lengua.

3.1.10.2 **Presentación de resultados.**

- Cuando se tratan de categorías se han clasificado y agrupado los resultados en las expuestas anteriormente.
- Se han usado tablas y gráficas explicativas acompañando a los resultados.

3.1.11 **Métodos estadísticos aplicados.**

Síntesis de datos y análisis descriptivo de las variables.

- Análisis descriptivo de frecuencias de las diferentes variables.
- Edad media, mediana, moda, rango inter-cuartílico, prueba de normalidad Shapiro Francia (para la variable edad).

Medidas de frecuencia:

- Incidencia de metástasis cervicales en t0 (tiempo del diagnóstico)
- Incidencia de metástasis ocultas
- Incidencia de metástasis ocultas tras vaciamiento.
- Incidencia de recurrencias cervicales (después de 6 meses).
- Incidencia acumulada de metástasis cervicales. (incluyendo las recurrencias, como ya se ha explicado).
- Tasa de letalidad

Medida de asociación

- Riesgo relativo de metástasis cervicales en el carcinoma de lengua respecto al carcinoma del maxilar superior en nuestra serie.
- Comparación de razón de letalidad en el carcinoma de lengua respecto al carcinoma del maxilar superior en nuestra serie a los 5 años y tras el 1er año.

Análisis bivalente: comparación de proporciones

Se hicieron tablas de contingencia de las variables independientes y de la variable dependiente (metástasis cervical).

Se aplicaron los test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fischer (cuando no se cumplían las frecuencias teóricas esperadas para realizar Chi-cuadrado) para evaluar si se puede rechazar la hipótesis nula.

Análisis de supervivencia

- Descripción de la supervivencia por el método Kaplan-Meier
- Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier
- Comparación de las curvas de supervivencia por el test log-rank.

Nivel de significación

Se consideró un nivel de significación estadística con un valor de $p < 0.05$ para poder considerarse significativo

Paquete estadístico

Se utilizó el programa STATA 9.1 es un paquete de software estadístico creado en 1985 por StataCorp. Stata permite, entre otras funcionalidades, la gestión de datos, el análisis estadístico, el trazado de gráficos y las simulaciones.

3.1.13 Tratamiento de la bibliografía

3.1.13.1 Fuentes bibliográficas.

Se utilizaron las siguientes fuentes:

Bases de datos:

- *United States National Institute of Health database (PubMed).*
- *Cochrane library*
- *La biblioteca científica Scielo.*

También se usaron como fuente diferentes documentos de la literatura gris (tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes hechos para administraciones públicas, trabajos no publicados, recursos de internet.

3.1.13.2 **Citación bibliográfica.**

Se atendieron a las recomendaciones de la Universidad Complutense de Madrid. Se aplicó la sintaxis de la International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References) y la citación por las normas de estilo de Vancouver.

3.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA SOBRE EL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE REBORDE ALVEOLAR MAXILAR Y PALADAR DURO.

3.2.1 Búsqueda sistemática de artículos.

Se realizó una búsqueda en PUBMED con las siguientes combinaciones de palabras claves:

- a) squamous cell carcinoma AND maxilla
- b) squamous cell carcinoma AND alveolus
- c) squamous cell carcinoma AND palate

Se realizó la búsqueda hasta Enero de 2015.

Se realizó una búsqueda similar en la base de datos COCHRANE.

3.2.2 Proceso de selección.

De los resultados obtenidos se excluyen los artículos que tengan las siguientes características:

- Estudios no relacionados con el tema concreto
- Estudios que no abordan el problema a tratar
- Estudios en animales
- Casos clínicos.

Los estudios seleccionados inicialmente se evaluarán detalladamente y se aplicarán los siguientes criterios de exclusión e inclusión:

Criterios de inclusión:

- Temática acerca del carcinoma de maxilar superior y sus metástasis cervicales.
- Histología: carcinoma epidermoide. Sólo casos de esta histología o si incluye otras histologías exponer los resultado de forma individualizada para cada histología tumoral.
- Diseño observacional o experimental.
- Más de 30 casos.
- Artículos escritos en inglés, francés, español o italiano.
- Indicar el periodo de estudio.
- Indicar la estadística aplicada.

Criterios de exclusión:

- Incluir y mezclar casos de tumores primarios de seno maxilar o con afectación secundaria del seno maxilar o las fosas nasales.
- Incluir histologías distintas del carcinoma epidermoide y analizarlas junto con los datos de carcinoma epidermoide.
- Incluir localizaciones del tumor primario que no sean el reborde alveolar, la encía o el paladar.
- Artículos de antes de 1980.
- Incluir fuentes de casos secundarias (por ejemplo: únicamente bases de datos ajenas

3.2.3. Análisis de los resultados.

De los estudios seleccionados se registraron los siguientes parámetros:

- Autor: nombre del autor principal.
- Año de publicación (fecha definitiva, no publicación previa digital).
- País donde se realizó el estudio.
- Diseño del estudio: descriptivo, observacional (prospectivo, retrospectivo, experimental)
- Periodo de estudio: años que abarca el estudio.
- Idioma del artículo.
- Institución: lugar/es donde se realizó el estudio.
- Tamaño muestral: número de pacientes incluidos que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. No el número de cuellos.
- Ratio mujer/hombre: razón entre el número de mujeres y hombres.
- Edad media.
- Localización anatómica de los tumores: paladar duro, alveolo, encía o combinaciones.
- Manejo de la enfermedad: cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinación de ambas.
- **Incidencia de metástasis cervicales:** la terminología no es siempre uniforme. se usaron los criterios que comento y no siempre los datos que el autor ofrece sino lo que se extrae de los datos de los

apartados *Material y Métodos* y *Resultados* del estudio. (texto y tablas del artículo).

Para calcular las incidencias se dividió entre el número total de pacientes. Excepto en el caso de las metástasis ocultas tras vaciamiento cervical donde se dividió entre el número de vaciamientos N0 realizados.

- Incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico (N+): pacientes con biopsia positiva por punción aspiración con aguja fina (PAAF) o por estudio histopatológico del espécimen quirúrgico.
 - Incidencia de metástasis ocultas: metástasis halladas tras realizar vaciamiento cervical (N0) o diagnosticadas dentro de los primeros 6 meses de seguimiento.
 - Incidencia de metástasis ocultas: halladas en vaciamientos cervicales (N0) únicamente.
 - Incidencia de recurrencias cervicales: metástasis cervicales que aparecen tras los 6 meses del tratamiento.
 - Incidencia global de metástasis: la suma de metástasis en el momento del diagnóstico, metástasis ocultas y recurrencias cervicales.
- Supervivencia: supervivencia global a los 5 años.
 - Test estadísticos: test estadísticos aplicados en el estudio.

IV. RESULTADOS

En este apartado de resultados se expondrán los resultados de la de la fase de estudio de estudio observacional y la revisión sistemática de la literatura.

4.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO OBSERVACIONAL.

4.1.1 Muestra.

El grupo de cohorte estudio lo constituyen 37 pacientes que padecían carcinoma epidermoide de maxilar superior (alveolo, encía y paladar duro). 2 pacientes fueron tratados mediante radioterapia. Por lo tanto no se disponía del espécimen quirúrgico del tumor primario. Se suprimieron esos 2 casos del análisis que requería datos histopatológicos del tumor primario.

El grupo de cohorte comparativa lo constituyen 37 pacientes que padecían carcinoma epidermoide de lengua.

En total suman 74 pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral.

Obtención de la muestra de carcinoma epidermoide de maxilar superior.

En la primera fase de búsqueda se analizaron 2852 pacientes codificados inicialmente como cáncer oral maxilar con los códigos detallados en Material y Métodos.

Se seleccionaron 163 pacientes que realmente habían padecido un tumor del maxilar superior primario.

Sólo 53 cumplían criterios de inclusión y pasaron a la segunda fase de análisis.

De los 53 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 37 cumplían además los criterios de exclusión. El grupo final de pacientes estudiados fue por lo tanto 37. (Ver figura 29).

Obtención de la muestra de carcinoma epidermoide de lengua.

Se obtuvo una muestra de 37 pacientes para tener un número similar al grupo de cáncer oral maxilar por la técnica de muestreo explicada en el apartado de material y métodos. Estos casos se seleccionaron de un listado de 516 cánceres de lengua encontrados.

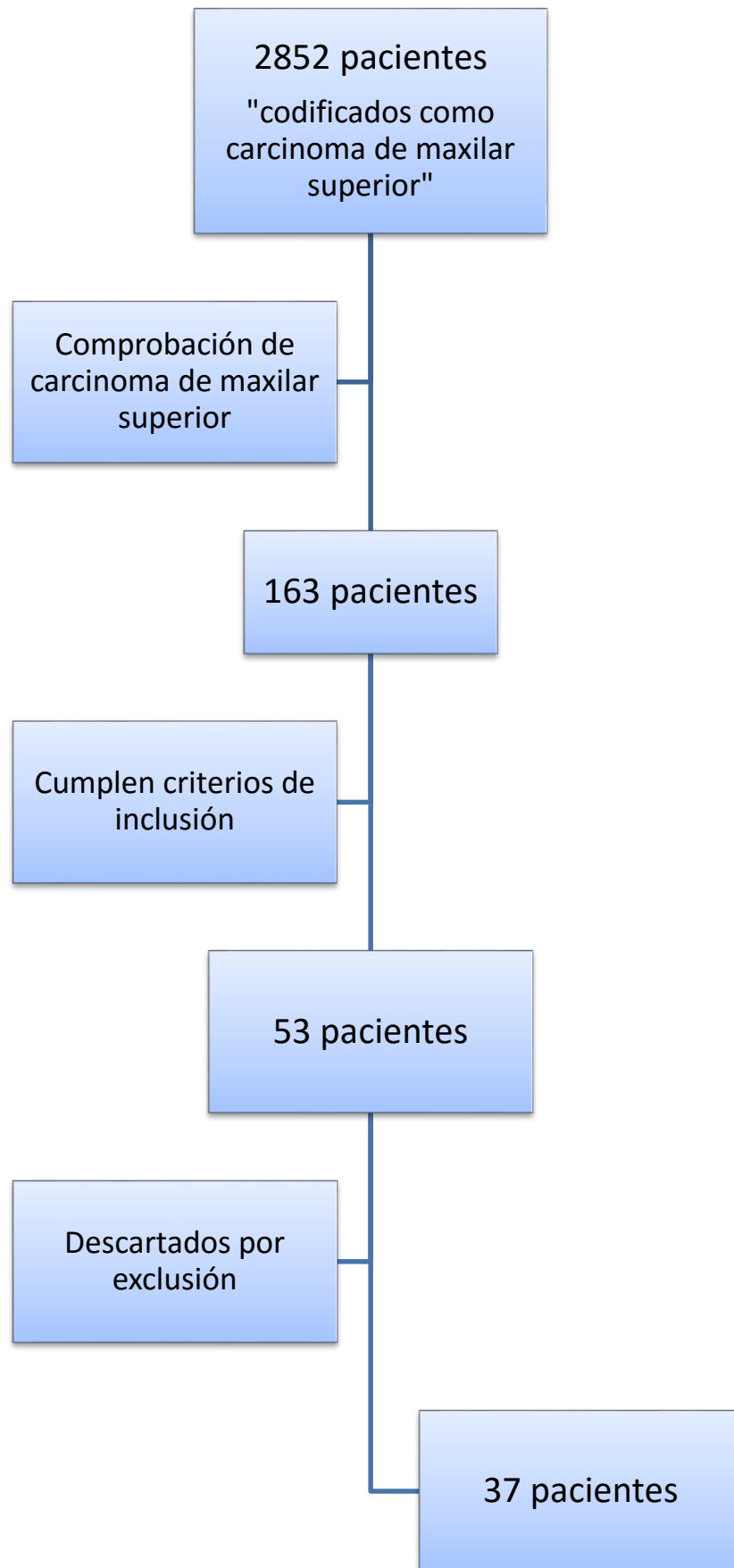


Figura 32. Algoritmo de búsqueda de casos carcinoma epidermoide de maxilar superior.

4.1.2 Análisis descriptivo de la cohorte de carcinoma epidermoide de maxilar.

4.1.2.1 Datos sociodemográficos.

- Género

La muestra está constituida por 18 varones (48.64%) y 19 mujeres (51.35%). Ratio mujer:hombre = 1.05

- Edad

La edad media fue de 69 años con un rango de 36 a 91 años (ver tabla 3). Siendo el valor de la mediana 74 años y los valores de la moda son 78 años y 84 años que se repiten en 4 ocasiones en la serie. Mediana de 74 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 56 a 81 años. La distribución de edad es distinta de una normal: los valores se concentran en edades superiores, con algunos casos en edades bajas (cola a la izquierda). La prueba de Shapiro-Francia confirma que la distribución es significativamente distinta de una normal ($p=0,024$). (Ver gráfico 1).

Gráfico 1. Gráfico de la distribución por edad: cohorte de maxilar.

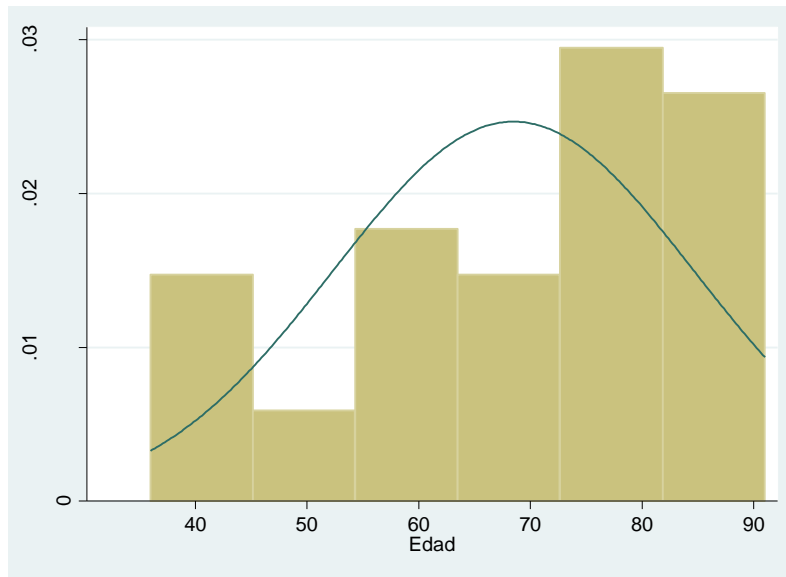


Tabla 3. Distribución de la edad por percentiles

Percentiles		Smallest		
1%	36	36		
5%	36	36		
10%	39	37	Obs	37
25%	56	39	Sum of Wgt.	37
50%	74	Mean	68.48649	
		Largest	Std. Dev.	16.16344
75%	81	85		
90%	85	87	Variance	261.2568
95%	89	89	Skewness	-.6456626
99%	91	91	Kurtosis	2.302275

- Hábito tabáquico.

El 65 % de los pacientes nunca ha fumado, y un 10,8% adicional son ex fumadores (la mitad de ellos desde hace más de 10 años). El 24,3% de los pacientes son fumadores activos, la mayoría (8 de 9) de más de 10 cigarrillos/día. El número exacto de cigarrillos ni el momento del abandono del hábito no fueron datos correctamente registrados en las fuentes de datos, por lo que quedan excluidos del análisis de datos.

- Hábito enólico

No existen datos suficientes para evaluarlo por lo que se descarta del análisis de datos.

- Antecedentes médicos.

Los antecedentes médicos más frecuentes fueron los cardiovasculares (27,0%), seguidos de los neurológicos (16,2%). El 21,6% de los pacientes no tenía antecedentes de interés. (Ver tabla 4).

Tabla 4. Tabla de distribución de antecedentes médico-quirúrgicos

Antecedentes	Freq.	Percent	Cum.
Ninguno	8	21.62	21.62
Respiratorios	1	2.70	24.32
Cardiovasculares	10	27.03	51.35
Diabetes	2	5.41	56.76
Cirugías previas	2	5.41	62.16
Neurológicos	6	16.22	78.38
Digestivos	3	8.11	86.49
Infecciosos	3	8.11	94.59
Endocrinos	2	5.41	100.00
Total	37	100.00	

- Alergias y reacciones adversas medicamentosas.

De la muestra de pacientes: 3 pacientes (8,1%) tenían alergia a la amoxicilina y un paciente (2,7%) a la clorhexidina. El 89,2% de los pacientes no tenían alergias registradas. Ningún paciente presentaba alergia a los agentes anestésicos.

4.1.2.2 Datos clínicos.

- Sintomatología clínica.

Un 19% de los pacientes no refería tener ningún síntoma significativo en el momento del diagnóstico. El 81% de los pacientes estudiados

padecían síntomas que en su mayoría eran molestias inespecíficas. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Sintomatología clínica

Síntomas	Freq	Percent	Cum
Pérdida o piezas dentales	6	16.21	16.21
Disconfort de prótesis	2	5.4	21.61
Dolor	5	13.51	35.12
Sangrado	5	13.51	48.63
Molestias	12	32.43	81.06
Asintomático	7	18.94	100.00
Total	37	100.00	

- o Localización del tumor primario.

La localización más frecuente fue el reborde alveolar. Según la clasificación de Beltramini ⁹³ el reborde alveolar es la posición III. (Ver tabla 6).

En la tabla, se muestra la localización exacta de los tumores y su distribución.

Tabla 6. Localización del tumor. Clasificación de Beltramini et al⁹³

Localización	Freq.	Percent	Cum.
I	2	5.41	5.41
II	3	8.11	13.51
III	18	48.65	62.16
I + II	2	5.41	67.57
I + III	3	8.11	75.68
II + III	5	13.51	89.19
I + II + III	4	10.81	100.00
Total	37	100.00	

La localización exacta de los tumores de la cohorte se muestra en la tabla 7 y en la figura 33.

Tabla 7. Localización del tumor primario, mostrando la localización exacta

Localización exacta	Clasificación	Frecuencia
Paladar zona retro-incisal	I	2
Paladar zona postforamen	II	3
Sector anterior (de canino a canino)	III	5
Zona premolares derechos	III	1
Zona premolares izquierdos	III	1
Sector posterior (molares- tuberosidad derecha)	III	1
Sector posterior (molares- tuberosidad izquierda)	III	5
Premolares hasta tuberosidad derecho	III	1
Premolares hasta tuberosidad izquierdo	III	1
Afecta todo el reborde alveolar derecho	III	2
Afecta todo el reborde alveolar izquierdo	III	1
Sector anterior y paladar	I + III	3
Paladar duro	I + II	2
Afecta reborde alveolar y paladar derecho	II + III	2
Afecta reborde alveolar y paladar izquierdo	II + III	3
Reborde alveolar izquierdo y paladar duro	I + II + III	1
Reborde alveolar derecho y paladar duro	I + II + III	3
TOTAL		37

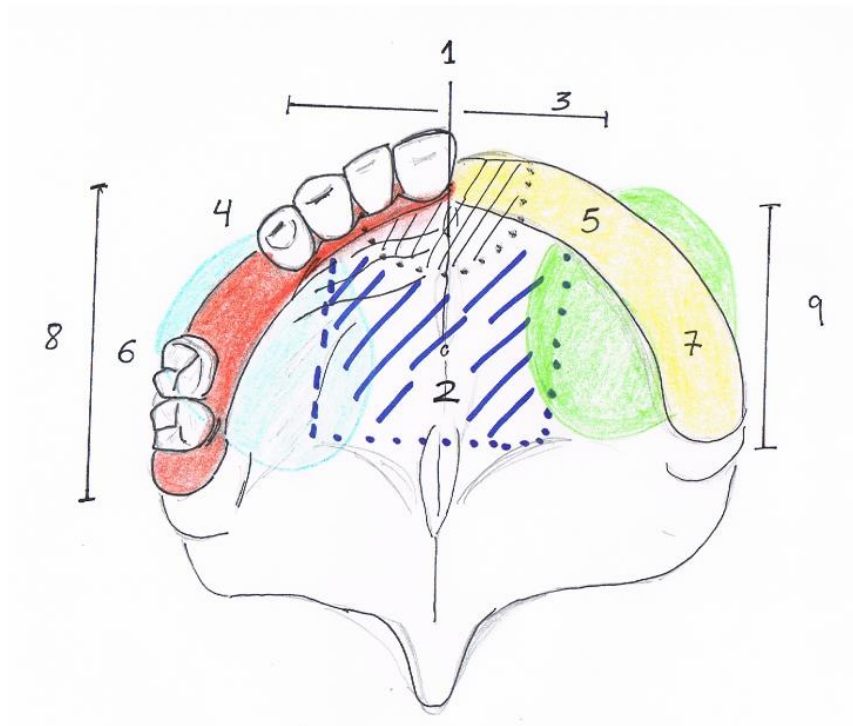


Figura 33. Imagen que representa la localización exacta de los tumores maxilares de la serie. Los números representan zonas. 1. Paladar zona retrincisal; 2. Paladar zona postforamen; 3. Sector anterior; 4. Zona premolares derechos; 5. Zona premolares izquierdos; 6. Sector posterior derecho; 7. Sector posterior izquierdo; 8. Zona de premolares hasta tuberosidad maxilar derecho; 9. Zona de premolares hasta tuberosidad maxilar izquierda. Punteado y rayado en negro: sector anterior y paladar. Punteado y rayado en azul: paladar duro pre y post foramen incisivo. Sombreado en rojo: reborde alveolar derecho. Sombreado en Amarillo: reborde alveolar izquierdo. Círculo azul: paladar y reborde alveolar derecho. Círculo verde: paladar y reborde alveolar izquierdo

- o Tipo de lesiones.

El tumor se manifestó de múltiples formas en el paladar y reborde alveolar del maxilar superior siendo las más frecuentes (56.76%), las lesiones vegetantes proliferativas con y sin ulceración (ver tabla 8).

Tabla 8. Tipos de lesiones al examen físico.

Tipo de lesión	Freq.	Percent	Cum
Plana	2	5.41	
Ulcerada	14	37.84	43.24
Proliferativa	10	27.03	70.27
Proliferativa y ulcerada	11	29.73	100.00
Total	37	100.00	

- Tamaño tumoral preoperatorio. (Tc)

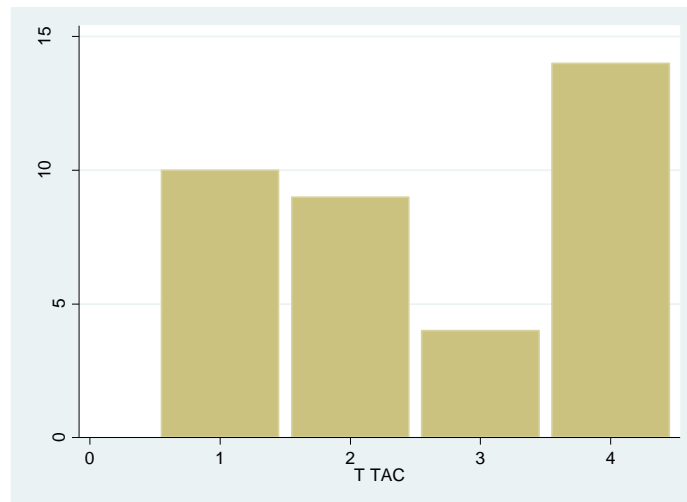
El 51.35% de los tumores de la serie fueron tumores (T1 y T2). El 48.65% son tumores de tamaño T3-T4. (ver tabla 9).

Tabla 9. Tamaño tumoral (T) preoperatorio.

T clínico	Freq.	Percent	Cum.
T1	10	27.03	27.03
T2	9	24.32	51.35
T3	4	10.81	62.16
T4	14	37.84	100.00
Total	37	100.00	

La distribución del tamaño tumoral preoperatorio se muestra en el gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución del tamaño tumoral clínico (T): cohorte de maxilar.



4.1.2.3 Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos

- **Diagnóstico preoperatorio del estado de los nódulos linfáticos.**

La mayoría de los pacientes 89% fueron diagnosticados como N0.

(Ver tabla 10).

Tabla 10. Tabla de distribución de la variable N (nódulos linfáticos) según estudio preoperatorio.

Nódulos	Freq.	Percent	Cum.
N0	33	89.19	89.19
N+	4	10.81	100.00
Total	37	100.00	

- **Vaciamiento cervical.**

En el 89% de los casos no se hizo vaciamiento cervical. Cuando se realizó, la opción fue el vaciamiento funcional. En 4 casos se realizó

vaciamiento cervical. En 2 casos se confirmó la presencia de metástasis linfáticas y en los otros 2 casos el resultado fue ganglios libres de infiltración tumoral.

No se realizó tratamiento electivo profiláctico en casos N0.

o **Metástasis cervicales.**

Se detectaron 2 pacientes con metástasis cervicales al diagnóstico. 5 casos de los 37 pacientes de la cohorte presentaron recurrencias cervicales. En 3 casos se trataron de recurrencias tardías, pero en 2 casos se observaron recidivas tempranas (antes de los 6 meses). Un 5% de los pacientes presentaban metástasis con rotura extracapsular. (Ver tabla 11).

- o Incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico (N+) a tiempo t(0):

$$IAt(0) = \frac{\text{casos de metastasis cervicales } t0}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{2}{37} = 0.054$$

- o Incidencia de metástasis ocultas

$$Im0 = \frac{\text{casos de metastasis cervicales ocultas}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{2}{37} = 0.054$$

- o Incidencia de metástasis ocultas en vaciamientos cervicales (N0) únicamente:

$$Im0(VC) = \frac{\text{casos de metastasis ocultas tras vaciamiento}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = 0 \%$$

- Incidencia de recurrencias cervicales

$$I_{recurr} = \frac{\text{casos de recurrencias cervicales}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{3}{37} = 0.081$$

- **Incidencia global de metástasis:**

$$I_{mglobal} = \frac{IA\ t0 + I_{mo} + I_{m(VC)} + I_{recurr}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{7}{37} = 0.19$$

Tabla 11. Tabla explicativa de los pacientes que han padecido metástasis cervicales

Paciente	TNM clínico	Recurrencia	Aparición de metástasis	Vaciamiento	TNM patológico	Rotura EC
1	T3N0M0	Sí (N2c)	14 meses	VCFB	T3N2cM0	Sí
2	T2N0M0	Sí (N1)	4 meses	VCFI	T2N2bM0	Sí
3	T2N0M0	Sí (N1)	3 meses	VCRI	T2N1M0	No
4	T2N1M0	No	Al diagnóstico	VCFI	T3N2bM0	No
5	T4N1M0	No	Al diagnóstico	VCFI	T4N2bM0	No
6	T1N0M0	Sí (N2c)	22 meses	N0 (PAAF)	T1N2cM0	-
7	T4N0M0	Si (N1)	25 meses	VCFI	T4N1M0	No

2 de los 7 casos fueron recurrencias tempranas (28.57%) y 3 de los 7 casos fueron recurrencias tardías (71.42%). VCFB: vaciamiento cervical funcional bilateral; VCFI: vaciamiento cervical funcional ipsilateral; PAAF: punción aspiración con aguja fina. Rotura EC: rotura extracapsular del nódulo linfático.

4.1.2.4 Datos del manejo del paciente.

- Decisión del Comité de tumores.

En la mayoría de los casos (94,59%) se optó por la cirugía como tratamiento de los tumores. Tras el tratamiento primario, se decidió vigilar el 56.76% de los pacientes. En un 40.54% se recomendó radioterapia y solo en 1 caso se decidió realizar radio y quimioterapia concomitante (2.7%).

- Fecha de tratamiento.

Existe un 49% de casos previos al año 2001 y un 51% de casos a partir del año 2001.

- Tipo de resección tumoral.

La mayoría fueron maxilectomías que en conjunto corresponden a al 75.68% de todos los casos estudiados. (ver tabla 12).

Tabla 12. Tipo de resección tumoral simplificada

Resección tumoral	Freq.	Percent	Cum.
No cirugía	2	5.41	5.41
Maxilectomía parcial	14	37.84	43.24
Hemimaxilectomía	14	37.84	81.08
Hemimaxilectomía + orbita	1	2.70	83.78
Maxilectomía total	4	10.81	94.59
Paladar duro solo	2	5.41	100.00
Total	37	100.00	

- Reconstrucción del defecto.

Se suprimieron 2 casos del análisis ya que esos 2 pacientes fueron tratados mediante radioterapia. Se utilizó el colgajo temporal como técnica reconstructiva del defecto maxilar en 24 pacientes. En 18 de estos casos (51.43% del total) fue suficiente con un colgajo ipsilateral. (ver tabla 13).

Tabla 13. Tabla de tipos de reconstrucción del defecto.

Reconstrucción	Freq.	Percent	Cum.
Colgajo temporal unilateral	18	51.43	51.43
Colgajo temporal bilateral	6	17.14	68.57
Colgajo Bola Bichat	2	5.71	74.29
Cierre directo o 2º	4	11.43	85.71
Colgajo libre recto abdomen	1	2.86	88.57
Colgajo nasogeniano	1	2.86	91.43
Combinación de locales	3	8.57	100.00
Total	35	100.00	

- Complicaciones postquirúrgicas.

En casi la mitad de los casos no hubo complicaciones relevantes. Las complicaciones más frecuentes fueron hematomas o seromas 11.43% y comunicaciones orosinusales también un 11.43%. (Ver tabla 14).

Tabla 14. Complicaciones postquirúrgicas.

Complicaciones	Freq.	Percent	Cum.
Ninguna	17	48.57	48.57
Hematoma o seroma	4	11.43	60.00
Infección	1	2.86	62.86
Comunicacion oronasal	4	11.43	74.29
Parálisis facial	1	2.86	77.14
Complicaciones médicas	3	8.57	85.71
Dehiscencia	3	8.57	94.29
Defecto de labio	1	2.86	97.14
Defecto palpebral	1	2.86	100.00
Total	35	100.00	

4.1.2.5. Datos del estudio histopatológico de la muestra.

Se suprimieron 2 casos del análisis histopatológico. Esos 2 pacientes fueron tratados mediante radioterapia y no se dispuso del espécimen quirúrgico por lo que se desconocen los datos histopatológicos definitivos. Los datos mostrados a continuación son de una muestra de 35 pacientes, no teniendo en cuenta los 2 pacientes mencionados.

- o Tamaño tumoral: 12 casos (34.28%) fueron T1p, 9 casos (25.71%) fueron T2p, 6 casos (17.14%) fueron T3p, 8 casos (T4p: 22.85%).
- o Grado de infiltración en profundidad: El 25.71% de los tumores afectaba únicamente a mucosa. El 51.42 % afectaba a la lámina propia y la submucosa de la encía o el paladar. En un 22.85 % infiltraba el periostio y hueso.

- Márgenes de resección quirúrgicos: los márgenes de resección estaban libres en la mayoría de casos (85,7%). Sólo en uno de los casos los márgenes estaban afectados (2.8%) y en 4 (11.42%) los márgenes quedaban cercanos a los límites de la resección tumoral.
- Grado de diferenciación: el grado de diferenciación de las células tumorales era buena o moderada en la mayoría de los tumores (32 de 35) que corresponde al 91.42% de los pacientes. Tres de los tumores estaban pobremente diferenciados. (8.5%)
- Invasión microscópica (invasión perineural, perilinfática y perivascular). Sólo dos casos presentaban invasión: uno de ellos perineural (2.8%) y otro perilinfática/perivascular (2.8%).

4.1.2.6 Datos del seguimiento

- Recidiva o persistencia tumor primario

En más de la mitad de pacientes (59.46%) no hubo persistencia del tumor ni recidivas. En un 37.84% de los casos hubo recidiva local en 1 ocasión. En un caso (2.7%) el paciente sufrió 2 recidivas del tumor.

- Segundos tumores o sucesivos.

En una amplia mayoría de los casos (89.19%) no aparecieron otros tumores en la cavidad oral. En 4 casos (10.8%) los pacientes sufrieron la aparición de segundos tumores. En 2 de estos casos en más de una ocasión.

4.1.3 Análisis bivariante de la cohorte de carcinoma maxilar.

Análisis de la influencia de la variable “tamaño tumoral” en la aparición de metástasis cervicales.

Se tuvo en cuenta la variable tamaño tumoral del diagnóstico definitivo histopatológico. (ver tabla 15).

Tabla 15. Tamaño tumoral

Tamaño	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
Ta (1)	18	3	21
Tb (2)	10	4	14
Total	28	7	35

(1) Ta: bajo riesgo que incluye los tamaños tumorales T1-T2; (2) Tb: alto riesgo que incluye los tamaños tumorales T3-T4.

Fisher's exact = 0.401

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “localización tumoral” en la aparición de metástasis cervicales.

La variable localización tumoral se analizó agrupando en tumores que afectan paladar y los que afectan la encía-alveolo exclusivamente, excluyendo los que afectaban a ambas áreas (ver tabla 16). También se agrupó en los 5 grupos comentados en el apartado material y métodos. (ver tabla 16).

Tabla 16. Metástasis cervicales y localización tumoral I

Localización	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
Paladar	6	1	7
Encía-alveolo	13	5	18
Total	19	6	25

La variable localización tumoral se dividió en 2 grupos: 1: afectación del paladar (I-II); 2: afectación de encía-alveolo (III).

Fisher's exact = 0.637

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 17. Metástasis cervicales y localización tumoral II

Localización	N (AP)		
	N0	N+	Total
I	2	0	2
II	3	0	3
III	13	5	18
I + II	1	1	2
I+II+III	11	1	12
Total	30	7	37

La variable localización tumoral se dividió en 5 grupos: 1: afectación del paladar anterior (I); 2: afectación de paladar posterior (II); 3: afectación de encía-alveolo (III); 4: afectación de paladar (I-II); 5: afectación de encía-alveolo + paladar. (I-II-III).

Fisher's exact = 0.381

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable "género" en la aparición de metástasis cervicales.

La variable independiente "género" se comparó con la variable afectación metastásica cervical con el siguiente resultado (ver tabla 18):

Tabla 18. Metástasis cervicales y género

Género	N (AP)		Total
	N0	N+	
Masculino	17	1	18
Femenino	13	6	19
Total	30	7	37
Fisher's exact =			0.090

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación $p < 0.05$.

Análisis de la influencia de la variable "edad" en la aparición de metástasis cervicales.

El valor de corte se situó en la edad media (69 años). (ver tabla 19).

Tabla 19. Metástasis cervicales y edad (corte en 69 años)

Edad	N0	N (AP) N+	Total
(1) < 69 años	15	2	17
(2) >69 años	15	5	20
Total	30	7	37

El grupo (1) representa a los pacientes menores de 69 años y el grupo (2) a los pacientes mayores de 69 años.

Fisher's exact = 0.416

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Si se utiliza como valor de corte la mediana (74 años) el resultado es el mismo. (ver tabla 20).

Tabla 20. Metástasis cervicales y edad (corte en 74 años)

Edad	N0	N (AP) N+	Total
(1) < 74 años	15	2	17
(2) >74 años	15	5	20
Total	30	7	37

Grupo (1) < de 74 años y grupo (2) > de 74 años.

Fisher's exact = 0.416

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable “hábito tabáquico” en la aparición de metástasis cervicales.

Se dividió la variable fumador en 2 valores (ver tabla 21).

Tabla 21. Metástasis cervicales y hábito tabáquico

Hábito tabáquico	N (AP)		Total
	N0	N+	
1	20	6	26
2	10	1	11
Total	30	7	37

Se dividió la variable fumador en 2 valores: (1) No fumador a o exfumador de > de 10 años y (2) fumadores o exfumador < 10.

Fisher's exact = 0.649

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable “profundidad de infiltración tumoral” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable profundidad de infiltración tumoral. (ver tabla 22).

Tabla 22. Infiltración tumoral

G. infiltración	N		Total
	N0	N+	
Mucosa	8	1	9
Submucosa	14	4	18
Periostio/hueso	6	2	8
Total	28	7	35

Fisher's exact = 0.747

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable “márgenes de resección” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable márgenes de resección. (Ver tabla 23).

Tabla 23. Afectación de márgenes

Margen	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
Libre	24	6	30
Afecto o cercano	4	1	5
Total	28	7	35

Se dividió la variable margen de resección en 2 valores: (1) Margen libre, (2) margen afecto o cercano.

Fisher's exact = 1.000

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable “grado de diferenciación” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable grado de diferenciación. (Ver tabla 24)

Tabla 24. Grado de diferenciación

G.dif	N (AP)		
	N0	N+	Total
G1	8	3	11
G2	17	4	21
G3	3	0	3
Total	28	7	35

Se dividió la variable grado de diferenciación histológica en 3 grupos: (1) G1 (tumor bien diferenciado), G2 (tumor moderadamente diferenciado), (2) G3 (tumor pobremente diferenciado).

Fisher's exact = 0.834

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable "invasión microscópica" en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable invasión microscópica. (ver tabla 25).

Tabla 25. Invasión microscópica

Invasión	N (AP)		Total
	N0	N+	
1	27	6	33
2	1	1	2
Total	28	7	35

Se dividió la variable invasión microscópica en 2 valores: (1) No invasión (2) invasión perilinfática, perineural o perivascular.

Fisher's exact = 0.365

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable "fecha de tratamiento" " en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable fecha de tratamiento.(ver tabla 26).

Tabla 26. Fecha de tratamiento

Fecha	N (AP)		Total
	N0	N+	
1	15	2	17
2	15	5	20
Total	30	7	37

Se dividió la variable "fecha de tratamiento" en 2 grupos uno (1) que agrupaba a los pacientes diagnosticados y tratados antes del año 2001 y en el otro (2) a partir del año 2001 inclusive

Fisher's exact = 0.416

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

4.1.4 Análisis de supervivencia en el carcinoma de maxilar superior.

4.1.4.1 Causas de muerte y letalidad por cáncer de maxilar superior.

Un 40% de las muertes fueron por progresión local o recidiva del tumor. Un 20% adicional se debió a progresión local y metástasis cervicales. (Ver tabla 27).

Tabla 27. Causas de muerte en la cohorte de carcinoma maxilar.

Causa de muerte	Freq.	Percent	Cum.
Progresión local	8	40.00	40.00
Metástasis aislada	1	5.00	45.00
Progresión + Metastasis	4	20.00	65.00
Otras	5	25.00	90.00
Segundos tumores	2	10.00	100.00
Total	20	100.00	

I) Tasa de letalidad durante el periodo de seguimiento. (5 años).

$$L = \frac{\text{número de muertes por cáncer maxilar}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{13}{37} = 0.35$$

II) Tasa de letalidad en el 1er año de seguimiento.

$$L = \frac{\text{número de muertes por cáncer maxilar en el primer año}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{8}{37} = 0.22$$

4.1.4.2 Análisis de supervivencia a los 5 años por el método de Kaplan-Meier

Se analizó la supervivencia global a los 5 años sin censurar por causas de muerte. (ver gráfico 3 y tabla 28).

Gráfico 3. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte maxilar. Supervivencia global sin censura.

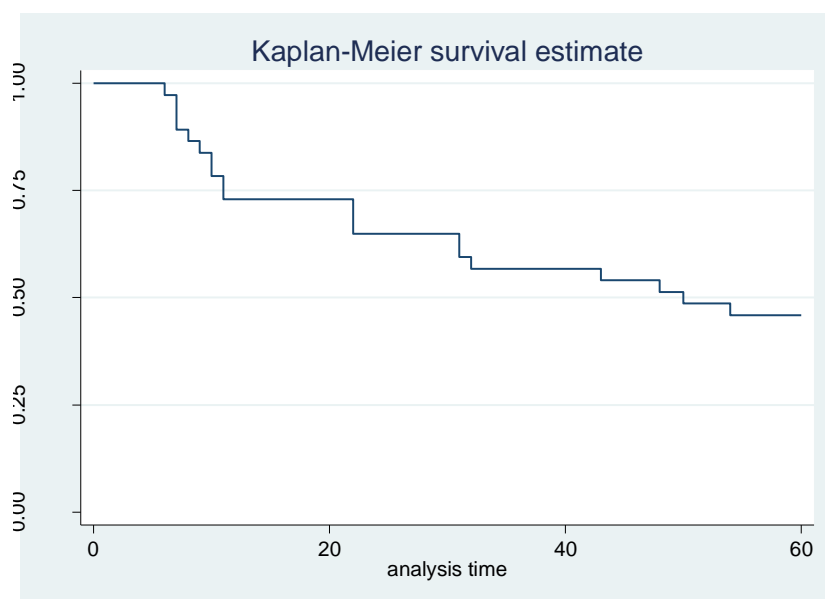
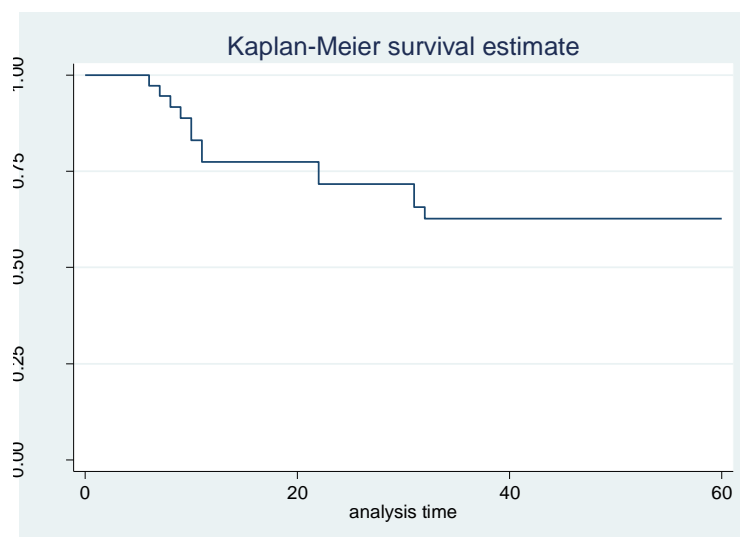


Tabla 28. Tabla de supervivencia.

Interval	Beg.			Std.			
	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	
6 - 7	37	1	0	0.9730	0.0267	0.8232	0.9961
7 - 8	36	3	0	0.8919	0.0510	0.7371	0.9580
8 - 9	33	1	0	0.8649	0.0562	0.7053	0.9414
9 - 10	32	1	0	0.8378	0.0606	0.6742	0.9237
10 - 11	31	2	0	0.7838	0.0677	0.6139	0.8855
11 - 12	29	2	0	0.7297	0.0730	0.5559	0.8444
22 - 23	27	3	0	0.6486	0.0785	0.4730	0.7786
31 - 32	24	2	0	0.5946	0.0807	0.4201	0.7323
32 - 33	22	1	0	0.5676	0.0814	0.3943	0.7084
43 - 44	21	1	0	0.5405	0.0819	0.3690	0.6842
48 - 49	20	1	0	0.5135	0.0822	0.3441	0.6595
50 - 51	19	1	0	0.4865	0.0822	0.3196	0.6344
54 - 55	18	1	0	0.4595	0.0819	0.2955	0.6088
60 - 61	17	-	17	0.4595	0.0819	0.2955	0.6088

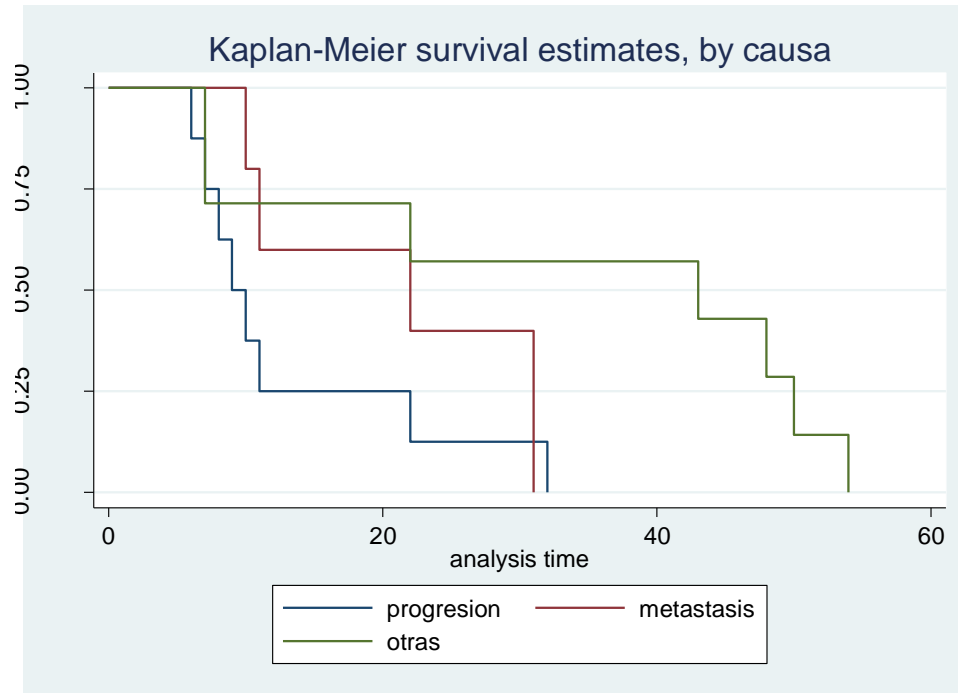
Posteriormente se estudió la supervivencia específica censurando las causas de muerte no relacionadas con el tumor maxilar. (ver gráfico 4).

Gráfico 4. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte maxilar.



Se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes que fallecieron. (ver grafica 5)

Gráfico 5. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte maxilar. Supervivencia específica diferenciando por causa de muerte.



Se compararon estas curvas de supervivencia con test estadístico. (Ver tabla 29).

Tabla 29. Tabla de comparación de curvas de supervivencia: test del log-rank.

Log-rank test for equality of survivor functions

Causa	Events	Events
	observed	expected
Progresion	8	4.37
Metastasis	5	4.54
Otras	7	11.09
Total	20	20.00

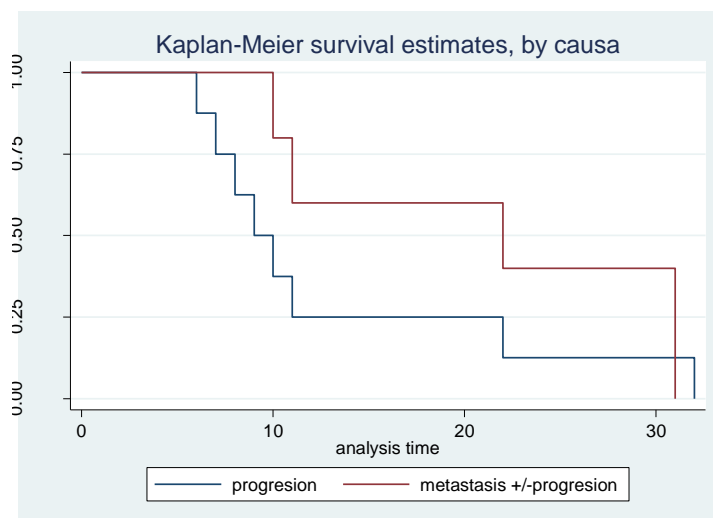
chi2(2) = 6.38

Pr>chi2 = **0.0413**

Existen diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$

Se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes que fallecieron por el tumor maxilar. (ver grafico 6).

Gráfico 6. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte maxilar. Comparación progresión local vs progresión local + metástasis cervical.



Se realizó un test estadístico para comparar ambas curvas.

Tabla 30. Tabla de comparación de curvas de supervivencia: test del log-rank.

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events	Events
Causas de muerte	observed	expected

Progresión local	8	6.46
Metastasis +/- PG	5	6.54

Total	13	13.00

chi2(1) = 0.99

Pr>chi2 = 0.3192

+/-PG: con y sin progresión local

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

4.1.5 Análisis descriptivo de la cohorte: carcinoma de lengua.

4.1.5.1 Datos sociodemográficos.

- Género

La muestra está constituida por 23 varones (62.16 %) y 14 mujeres (37.84 %). El ratio mujer : hombre fue 0.6.

- Edad

La edad media fue de 67 años con un rango de 51 a 89 años. Mediana de 66 años, con un rango intercuartílico (RIC) de a 57 a 77 años. Siendo el valor de la moda de 59 años. No sigue una distribución significativamente distinta de una normal. Shapiro Francia ($p = 0.079$). Aunque el valor es muy cercano a 0.05 se puede asumir normalidad.

Gráfico 7. Gráfico de la distribución por edad: cohorte de lengua.

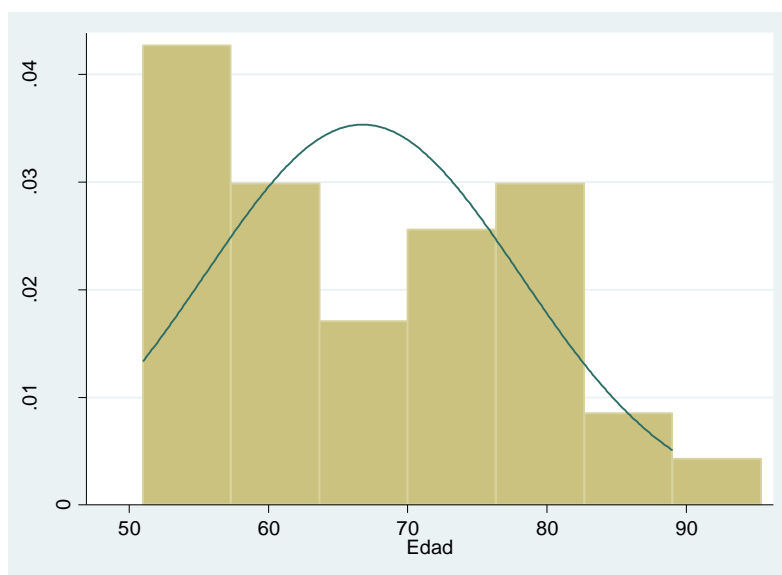


Tabla 31. Distribución de la edad por percentiles: cohorte de lengua.

Edad-----

	Percentiles	Smallest		
1%	51	51		
5%	52	52		
10%	53	52	Obs	37
25%	57	53	Sum of Wgt.	37
50%	66		Mean	66.75676
		Largest	Std. Dev.	11.29013
75%	77	82		
90%	82	87	Variance	127.467
95%	87	87	Skewness	.3218991
99%	89	89	Kurtosis	1.881235

-Hábito tabáquico.

El 43.25 % de los pacientes es fumador activo en el momento del diagnóstico, y un 27 % adicional son ex fumadores (la mitad de ellos desde hace menos de 10 años).

El 29.73 % de los pacientes nunca han fumado. El número exacto de cigarrillos ni el momento del abandono del hábito no fueron datos correctamente registrados en las fuentes de datos, por lo que quedan excluidos del análisis de datos.

-Hábito enólico

No existen datos suficientes para evaluarlo por lo que se descarta del análisis de datos.

-Alergias y reacciones medicamentosas.

De la muestra de pacientes: 2 pacientes tenían alergia a la amoxicilina y un paciente al ácido acetil salicílico. El 91.89 % de los pacientes no tenían alergias registradas. Ningún paciente presentaba alergia a los agentes anestésicos.

-Antecedentes médicos

Los antecedentes médicos más frecuentes fueron los cardiovasculares (43.24%). El 13.51% de los pacientes no tenía antecedentes de interés. (ver tabla 32)

Tabla 32. Distribución de antecedentes médico-quirúrgicos: cohorte de lengua.

Antecedentes médicos	Freq.	Percent	Cum.
Ninguno	5	13.51	13.51
Cardiovasculares	16	43.24	56.76
Diabetes	1	2.70	59.46
Cirugía previa	2	5.41	64.86
Neurológicos	4	10.81	75.68
Digestivos	4	10.81	86.49
Infecciosos	1	2.70	89.19
Endocrinos	2	5.41	94.59
Reumatológicos	1	2.70	97.30
Fracturas	1	2.70	100.00
Total	37	100.00	

4.1.5.2 Datos clínicos

-Sintomatología clínica

Un 51.35 % de los pacientes refería dolor en el momento del diagnóstico. Ningún paciente estaba asintomático en el momento del diagnóstico. (ver tabla 33).

Tabla 33. Sintomatología clínica: cohorte de lengua.

Síntomas	Freq.	Percent	Cum.
Molestias y roce	14	37.84	37.84
Dolor	19	51.35	89.19
Anquiloglosia	2	5.41	94.59
Sobreinfeccion	2	5.41	100.00
Total	37	100.00	

-Localización del tumor primario.

El 62.16% de los tumores estaban situados en el borde lateral de la lengua, la siguiente localización más frecuente fue la cara ventral (21.62%). (ver tabla 34).

Tabla 34. Localización del tumor primario: cohorte de lengua.

Localización	Freq.	Percent	Cum.
Borde lateral	23	62.1	62.16
Punta lingual	1	2.70	64.86
Cara ventral	8	21.62	86.49
Dorso	1	2.70	89.19
Hemilengua	4	10.81	100.00
Total	37	100.00	

-Tipo de lesiones

Casi la mitad de los pacientes (45.95%) manifestaron su tumor como una lesión ulcerada y el porcentaje aumenta hasta 70.27 % si se tienen en cuenta las lesiones que asocian ulceración y lesiones proliferativas. (ver tabla 35).

Tabla 35. Tipo de lesiones: cohorte de lengua.

Tipo de lesión	Freq.	Percent	Cum.
Plana	7	18.92	18.92
Ulcerada	17	45.95	64.86
Proliferativa	4	10.81	75.68
Proliferativa + ulcerada	9	24.32	100.00
Total	37	100.00	

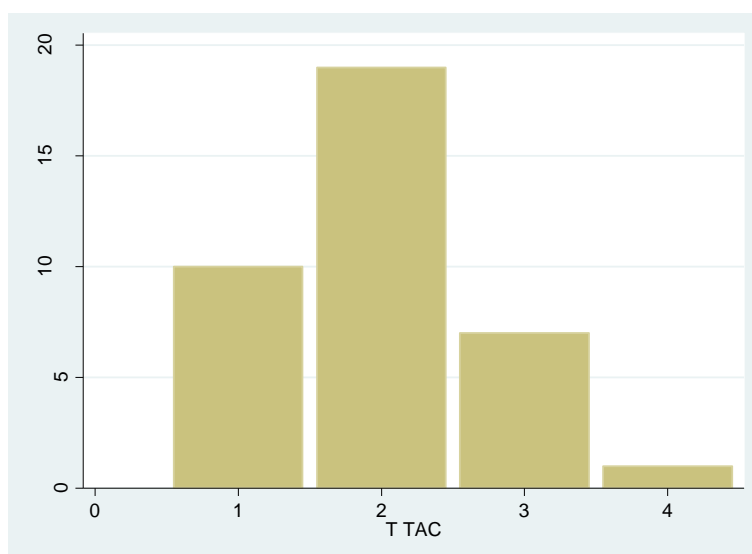
-Tamaño tumoral preoperatorio.

El 78.38% de los tumores de la serie fueron tumores (T1 y T2). El 21.62% son tumores de tamaño T3-T4. (ver tabla 36).

Tabla 36. Tamaño tumoral (T) preoperatorio: cohorte de lengua.

Tclinico	Freq.	Percent	Cum.
T1	10	27.03	27.03
T2	19	51.35	78.38
T3	7	18.92	97.30
T4	1	2.70	100.00
Total	37	100.00	

Gráfico 8. Gráfico de distribución del tamaño tumoral (T) preoperatorio.



4.1.5.3 Datos sobre el estado de los ganglios linfáticos

- **Diagnóstico preoperatorio del estado de los nódulos linfáticos.**

La 21 casos (57%) fueron diagnosticados como ganglios positivos (N+) en el estudio preoperatorio. (Ver tabla 37).

Tabla 37. Tabla de distribución de la variable N (nódulos linfáticos) según estudio preoperatorio.

N+ preoperatorio	Freq.	Percent	Cum.
N0	16	43.24	43.24
N1	15	40.54	83.78
N2a	3	8.11	91.89
N2b	2	5.41	97.22
N2c	1	2.70	100.00
Total	37	100.00	

- **Vaciamiento cervical.**

Se realizó vaciamiento cervical en 32 pacientes (86.48%). Se confirmaron 8 casos N+ de los 21 del estudio preoperatorio. Por tanto, 13 casos modificaron su estado de N+ clínico a N0p tras el estudio anatómico-patológico.

Se realizó vaciamiento cervical profiláctico en 11 pacientes N0 clínico.

El vaciamiento fue unilateral en 6 casos y bilateral en 15 casos.

En 5 casos (13 %) no se hizo vaciamiento cervical, eran casos T1N0M0.

- **Metástasis cervicales.**

Se detectaron 8 pacientes de 37 con metástasis cervicales al diagnóstico. (21.6%).

6 casos de los 37 pacientes de la cohorte presentaron recurrencias cervicales. En los 4 casos se trataron de metástasis tardías y en 2 casos de metástasis más tempranas, pero pasados los 6 primeros meses. (Ver tabla 38).

- Incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico (N+) a tiempo t (0):

$$IAt(0) = \frac{\text{casos de metastasis cervicales } t0}{\text{pacientes que padecen carcinoma lengua}} = \frac{8}{37} = 0.216$$

- Incidencia de metástasis ocultas

$$Im0 = \frac{\text{casos de metastasis cervicales ocultas}}{\text{pacientes que padecen carcinoma lengua}} = 0\%$$

- Incidencia de metástasis ocultas en vaciamentos cervicales (N0) únicamente:

$$Im0(VC) = \frac{\text{casos de metastasis cervicales ocultas}}{\text{pacientes que padecen carcinoma lengua}} = 0\%$$

- Incidencia de recurrencias cervicales

$$Irecurr = \frac{\text{casos de recurrencias cervicales}}{\text{pacientes que padecen carcinoma lengua}} = \frac{6}{37} = 0.162$$

- **Incidencia global de metástasis:**

$$Imglobal = \frac{IA\ t0 + Imo + Im(VC) + Irecurr}{\text{pacientes que padecen carcinoma lengua}} = \frac{14}{37} = 0.38$$

Tabla 38. Tabla explicativa de los pacientes que han padecido metástasis cervicales.

Paciente	TNM clínico	Recurrencia	Aparición de metástasis	Vaciamiento	N patológico inicial	Rotura EC
1	T2N0M0	Sí (N2b)	15 meses	VCRMB	-	Sí
2	T3N2bM0	No	diagnostico	VCFI	N2b	No
3	T3N2cM0	No	diagnostico	VCRM	N2c	Sí
4	T4N1M0	No	diagnostico	VCFB	N1	Sí
5	T3N2aM0	No	diagnostico	VCFB	N2b	No
6	T2N0M0	Sí (N1)	13 meses	VCFB	-	No
7	T2N2aM0	No	diagnostico	VCFB	N1	No
8	T3N2aM0	No	diagnostico	VCFB	N2a	No
9	T1N1M0	Sí (N1)	12 meses	VCFI	-	No
10	T2N0M0	Sí (N2b)	20 meses	VCRM	-	Sí
11	T1N0M0	Si (N2b)	23 meses	VCRMI	-	No
12	T3N2bM0	No	diagnostico	VCFB	N2b	Sí
13	T2N1M0	Sí (N2a)	9 meses	VCFB	-	No
14	T2N1M0	No	diagnostico	VCFB	N1	No

VCFI: vaciamiento cervical funcional ipsilateral; VCFB: vaciamiento cervical funcional bilateral; VCRMI: vaciamiento cervical radical modificado ipsilateral; VCRMB: vaciamiento cervical radical modificado bilateral.

4.1.5.4 Datos sobre el manejo del paciente.

- Decisión del Comité de tumores.

En el 100 % se optó por la cirugía como tratamiento inicial de los tumores. Tras el tratamiento primario, se decidió vigilar el 59.46% de los pacientes. En un 18.92% se recomendó radioterapia y un 21.62% se decidió realizar radio y quimioterapia concomitante.

- Tipo de resección tumoral.

En un 43.24 % se realizaron glosectomías parciales. Sólo en 1 caso fue necesario la resección radical de la lengua. (Ver tabla 39).

Tabla 39. Resección tumoral.

Resección tumoral	Freq.	Percent	Cum.
Glosectomía parcial	16	43.24	43.24
Hemiglosectomías	14	37.84	81.08
Hemig + suelo de boca	5	13.51	94.59
Glosectomía total	1	2.70	97.30
Resección cara ventral	1	2.70	100.00
Total	37	100.00	

Hemig + suelo de boca = (hemiglosectomía + resección parcial de suelo de boca)

- Fecha de la cirugía.

19 pacientes previos al año 2001 y 18 después del año 2001.

- Reconstrucción del defecto.

El colgajo más utilizado para la reconstrucción fue el colgajo radial antebraquial fasciocutáneo (27%). (Ver tabla 40).

Tabla 40. Tabla de tipos de reconstrucción del defecto.

Reconstrucción	Freq.	Percent	Cum.
Cierre directo o injerto	15	40.54	40.54
Colgajo buccinador	6	16.22	56.76
Colgajo radial	10	27.03	83.78
Pectoral	2	5.41	89.19
Recto anterior abdomen	1	2.70	91.89
ALT	3	8.11	100.00
Total	37	100.00	

- o Complicaciones postquirúrgicas.

Las complicaciones encontradas fueron sobre todo las relacionadas con la herida quirúrgica (hematomas, infecciones y dehiscencia de la herida) que suman en conjunto un 43.24%. (ver tabla 41).

Tabla 41. Tabla de complicaciones postquirúrgicas.

Complicaciones postqx	Freq.	Percent	Cum.
Ninguna	12	32.43	32.43
Hematoma o seroma	5	13.51	45.95
Infeccion	6	16.22	62.16
Complicac medicas	7	18.92	81.08
Movilidad hombro	2	5.41	86.49
Dehiscencia	5	13.51	100.00
Total	37	100.00	

4.1.5.5 Datos del estudio histopatológico de la muestra

- Tamaño tumoral (T) por anatomía patológica.

Se confirmó que la mayoría de los tumores de la serie eran T2. Seguían la siguiente distribución: 11 casos (29.73%) fueron T1p, 19 casos fueron T2p (51.35%), 6 casos (17.14%) fueron T3p y 1 caso (2.7%) fue T4p.

- Grado de infiltración.

El 48.65% afectaban a la musculatura intrínseca de la lengua. Un 21.62% afectaba sólo mucosa y un 29.73% afectaba al músculo.

- Márgenes de resección quirúrgicos.

Los márgenes de resección estaban libres en la mayoría de casos (78.38 %). Sólo en uno de los casos los márgenes estaban afectados y en 7 casos (18.92%) los márgenes quedaban cercanos a los límites de la resección tumoral.

- Grado de diferenciación.

El grado de diferenciación de las células tumorales era buena o moderada en la mayoría de los tumores (33 casos). 4 de los tumores estaban pobremente diferenciados. La distribución fue la siguiente: bien diferenciados (35.14%), moderadamente diferenciados (54.05%) y pobremente diferenciados (10.81%).

- Invasión microscópica (invasión perineural, perilinfática y perivascular).

Un 27% de los casos presentaban invasión de perivascular o perineural al diagnóstico.

De los tumores en los que se encuentra invasión microscópica, observando al detalle encontramos que un 10% presentan invasión perineural, un 5% invasión perivascular y un 10% restante ambas.

4.1.5.6 **Datos de seguimiento.**

- Recidiva o persistencia tumoral.

En 1/3 de los pacientes hubo recidivas locales del tumor primario. 13 casos (35%).

- Segundos tumores.

En una amplia mayoría de los casos (83.78%) no aparecieron otros tumores en la cavidad oral. Aunque existe un porcentaje no desdeñable de pacientes del 16% que generaron un 2º o incluso más tumores en la cavidad oral.

- Metástasis sistémicas

En 1 paciente se observaron metástasis pulmonares.

4.1.6 Análisis bivariante de la cohorte de carcinoma de lengua.

Análisis de la influencia del tamaño tumoral en la aparición de metástasis cervicales.

Se tuvo en cuenta la variable tamaño tumoral del diagnóstico definitivo histopatológico. (Ver tabla 42).

Tabla 42. Tabla de tamaño tumoral

Metástasis cervical			
Tamaño T	N0	N+	Total
Ta	22	8	30
Tb	1	6	7
Total	23	14	37

La variable tamaño tumoral se dividió en 2 grupos: 1 Ta: bajo riesgo que incluye los tamaños tumorales T1-T2; 2 Tb: alto riesgo que incluye los tamaños tumorales T3-T4.

Fisher's exact = 0.007

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación $p < 0.05$.

En el grupo T1-T2 existe una proporción de $8/30 = 0.26$

En el grupo T3-T4 existe una proporción de $6/7 = 0.86$

Análisis de la influencia de la variable "localización tumoral" en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable localización tumoral. (ver tabla 43)

Tabla 43. Tabla de localización tumoral lingual

Localización	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
Borde lingual	15	8	23
Punta lingual	1	0	1
Cara ventral	6	2	8
Dorso	0	1	1
Hemilengua	1	3	4
Total	23	14	37
Fisher's exact =		0.283	

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Se analizó agrupando la variable localización: en borde lingual y resto de localizaciones. (Ver tabla 44).

Tabla 44. Tabla de localización borde lingual

Localización	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
Borde lingual	15	8	23
Resto	8	6	14
Total	23	14	37
Fisher's exact =		0.732	

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “género” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable género. (ver tabla 45).

Tabla 45. Tabla de género

Género	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
Hombre	13	10	23
Mujer	10	4	14
Total	23	14	37

Fisher's exact = 0.491

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “edad” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable edad, utilizando como valor de corte la edad media. (ver tabla 46).

Tabla 46. Tabla de edad

Edad	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
1	11	8	19
2	12	6	18
Total	23	14	37

Se dividió la muestra en 2 grupos: el valor de corte se situó en la edad media (67 años). El grupo (1) representa a los pacientes menores de 67 años y el grupo (2) a los pacientes mayores de 67 años.

Fisher's exact = 0.737

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Si se utiliza como valor de corte la mediana (66 años). (Ver tabla 47)

Tabla 47. Tabla de contingencia

Edad	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
1	11	8	19
2	12	6	18
Total	23	14	37

Se dividió la muestra en 2 grupos: el valor de corte se situó en la mediana (66 años). El grupo (1) representa a los pacientes menores de 66 años y el grupo (2) a los pacientes mayores de 66 años.

Fisher's exact = 0.737

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “hábito tabáquico” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable hábito tabáquico. (Ver tabla 48).

Tabla 48. Tabla de hábito tabáquico

Fumador	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
1	11	4	15
2	12	10	22
Total	23	14	37

Se dividió la variable fumador en 2 valores: (1) No fumador a o exfumador de > de 10 años y (2) fumadores o exfumador < 10

Fisher's exact = 0.314

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “profundidad de infiltración tumoral” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable profundidad de infiltración tumoral. (ver tabla 49).

Tabla 49. Tabla de infiltración tumoral

Grado de infiltración	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
Mucosa-submucosa	14	5	19
Musculo	9	9	18
Total	23	14	37

Fisher's exact = 0.184

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la influencia de la variable “márgenes de resección” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable márgenes de resección. (Ver tabla 50).

Tabla 50. Tabla de márgenes de resección

Márgenes	Metástasis cervical		
	N0	N+	Total
1	17	12	29
2	6	2	8
Total	23	14	37

Se dividió la variable margen de resección en 2 valores: (1) Margen libre, (2) margen afecto o cercano.

Fisher's exact = 0.683

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable “grado de diferenciación” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable grado de diferenciación. (Ver tabla 51).

Tabla 51. Tabla de grado de diferenciación

Grado diferenciación	Metastasis cervical		Total
	N0	N+	
G0	10	3	13
G1	11	9	20
G3	2	2	4
Total	23	14	37

Se dividió la variable grado de diferenciación histológica en 2 grupos: (1) G1(tumor bien diferenciado), G2 (tumor moderadamente diferenciado), (2) G3 (tumor pobremente diferenciado).

Fisher's exact = 0.476

Análisis de la influencia de la variable “invasión microscópica” en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable “invasión microscópica”. (Ver tabla 52).

Tabla 52. Tabla de invasión microscópica

Invasión	Metástasis cervical		Total
	N0	N+	
Sí	18	9	27
No	5	5	10
Total	23	14	37

Se dividió la variable invasión en 2 valores: (1) No invasión (2) invasión perilinfática, perineural o perivascular

Fisher's exact = 0.454

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

Análisis de la influencia de la variable "fecha de tratamiento" en la aparición de metástasis cervicales.

Se analizó la variable "fecha de tratamiento". (Ver tabla 53).

Tabla 53. Tabla de fecha de tratamiento.

Fecha	Metástasis cervical		Total
	N0	N1	
< 2001	11	6	17
≥ 2001	12	8	20
Total	23	14	37

Se dividió la variable fecha de tratamiento en 2 grupos uno (1) que agrupaba a los pacientes diagnosticados y tratados antes del año 2001 y en el otro (2) a partir del año 2001 inclusive.

Fisher's exact = 1.000

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

4.1.7 Análisis de supervivencia en el carcinoma de lengua.

4.1.7.1 Análisis de causas de muerte y letalidad por cáncer de lengua.

Un 33% de las muertes se debieron a recidivas locales. Un 39% a metástasis cervicales aisladas o con recidiva local del tumor concomitante. Se analizaron las causas de muerte. (Ver tabla 54).

Tabla 54. Causas de muerte.

Causa de muerte	Freq.	Percent	Cum.
Progresión local	6	33.33	33.33
Metástasis sistémica	1	5.56	38.89
Progresión locoregional	6	33.33	72.22
Otras	5	27.78	100.00
Total	18	100.00	

Tasa de Letalidad durante el periodo de seguimiento (5 años).

$$L = \frac{\text{número de muertes por cáncer maxilar durante los 5 años}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{13}{37} = 0.35$$

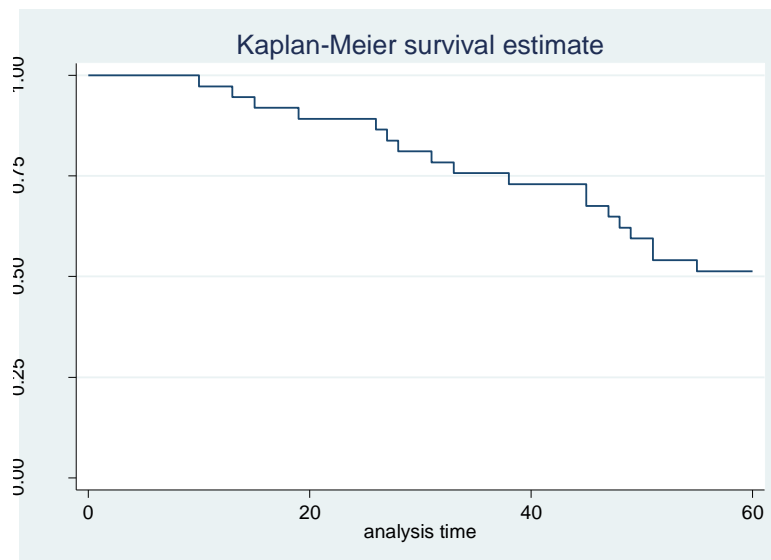
Letalidad en el 1er año del periodo de seguimiento.

$$L = \frac{\text{número de muertes por cáncer maxilar durante el 1er año}}{\text{pacientes que padecen carcinoma maxilar}} = \frac{1}{37} = 0.03$$

4.1.7.2 Análisis de supervivencia a los 5 años por el método de Kaplan-Meier.

Se analizó la supervivencia global a los 5 años. Sin censurar otras causas de muerte. (ver gráfico 9).

Gráfico 9. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte de lengua. Supervivencia global sin diferenciar por causas de muerte.



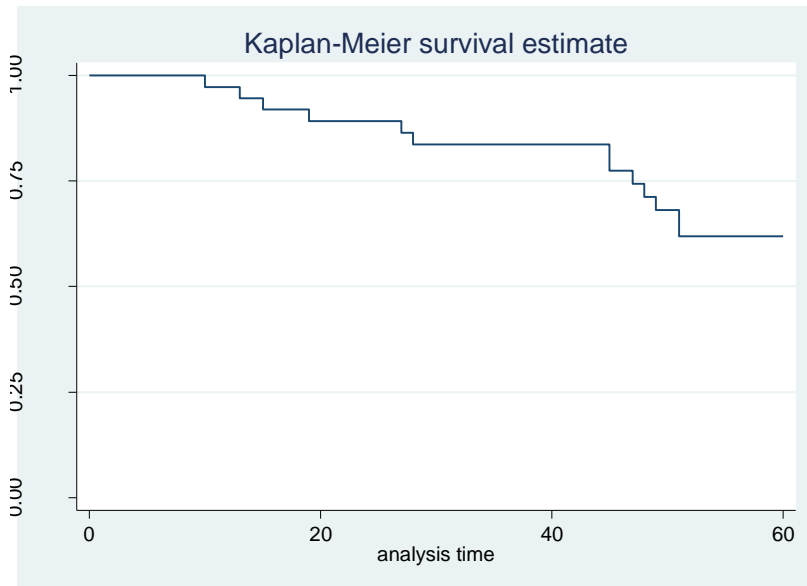
Supervivencia al final del periodo de seguimiento = 51%. (ver tabla 55).

Tabla 55. Tabla de supervivencia. Cohorte de lengua.

Interval		Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
10	11	37	1	0	0.9730	0.0267	0.8232	0.9961
13	14	36	1	0	0.9459	0.0372	0.8007	0.9862
15	16	35	1	0	0.9189	0.0449	0.7693	0.9731
19	20	34	1	0	0.8919	0.0510	0.7371	0.9580
26	27	33	1	0	0.8649	0.0562	0.7053	0.9414
27	28	32	1	0	0.8378	0.0606	0.6742	0.9237
28	29	31	1	0	0.8108	0.0644	0.6437	0.9050
31	32	30	1	0	0.7838	0.0677	0.6139	0.8855
33	34	29	1	0	0.7568	0.0705	0.5846	0.8653
38	39	28	1	0	0.7297	0.0730	0.5559	0.8444
45	46	27	2	0	0.6757	0.0770	0.5002	0.8010
47	48	25	1	0	0.6486	0.0785	0.4730	0.7786
48	49	24	1	0	0.6216	0.0797	0.4463	0.7556
49	50	23	1	0	0.5946	0.0807	0.4201	0.7323
51	52	22	2	0	0.5405	0.0819	0.3690	0.6842
55	56	20	1	0	0.5135	0.0822	0.3441	0.6595
60	61	19	0	19	0.5135	0.0822	0.3441	0.6595

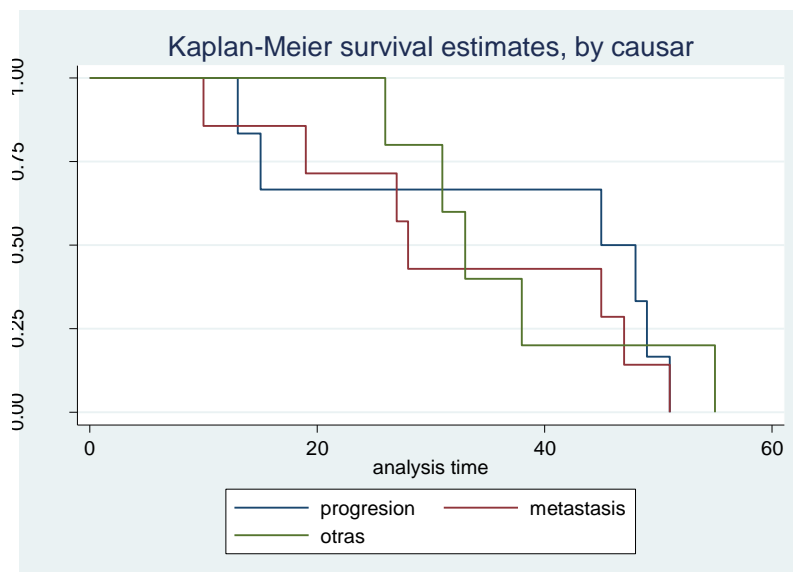
Posteriormente se estudió la supervivencia específica censurando las causas de muerte no relacionadas con el tumor de lengua. (Ver gráfico 10).

Gráfico 10. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte de lengua. Supervivencia global censurando las causas de muerte que no se deben al tumor.



Comparación de las curvas de supervivencia según la causa de muerte. (ver gráfico 11).

Gráfico 11. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte de lengua.



Se realizó un test estadístico para comparar las curvas de supervivencia. (Ver tabla 56).

Tabla 56. Comparación de curvas de supervivencia. Test log rank

Log-rank test for equality of survivor functions

Causas	Events observed	Events expected
Progresión	6	6.67
Metástasis	7	5.70
Otras	5	5.64
Total	18	18.00

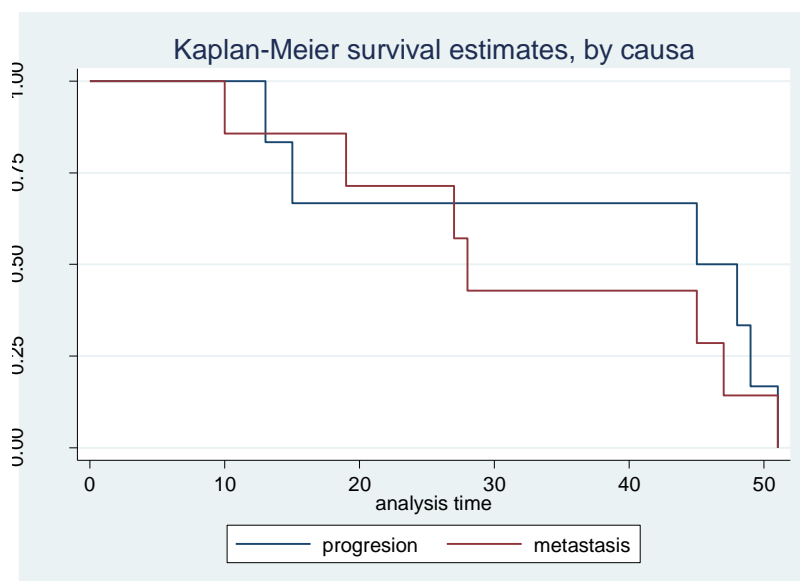
chi2(2) = 0.49

Pr>chi2 = 0.7809

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes que fallecieron por el tumor de lengua. (Ver gráfico 12).

Gráfico 12. Curva de supervivencia Kaplan Meier: cohorte de lengua. Comparación progresión local vs progresión local + metástasis cervical.



Comparación entre las curvas de supervivencia ver tabla 57.

Tabla 57. Comparación de curvas de supervivencia: progresión local vs metástasis cervical +/-progresión local. Test log rank

Log-rank test for equality of survivor functions

Causa	Events	Events
	observed	expected
Progresion local	6	6.92
Metastasis +/- prog. local	7	6.08
Total	13	13.00

chi2(1) = 0.33

Pr>chi2 = 0.5638

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

4.1.8 Comparación de cohorte de carcinoma maxilar y de carcinoma de lengua.

4.1.8.1 Medidas de asociación.

- **Riesgo relativo.**

Riesgo relativo de metástasis cervical global.

$$RR = \frac{\text{Incidencia de metástasis en cancer de lengua}}{\text{Incidencia de metástasis en cáncer de maxilar}} = \frac{0.38}{0.19} = 2$$

Riesgo relativo de recurrencias cervicales.

$$RR \text{ de recurr} = \frac{\text{Incidencia de recurrencias en cancer de lengua}}{\text{Incidencia de recurrencias cáncer de maxilar}} = \frac{0.16}{0.08} = 2$$

- **Razon de letalidad**

Razón de letalidad a los 5 años.

$$\text{Razon de letalidad} = \frac{\text{Letalidad en el carcinoma de lengua}}{\text{Letalidad en el carcinoma de maxilar}} = \frac{0.35}{0.35} = 1$$

Razón de letalidad en el 1er año

$$RL \text{ m1er año} = \frac{\text{Letalidad en el carcinoma de maxilar}}{\text{Letalidad en el carcinoma de lengua}} = \frac{0.21}{0.02} = 10.5$$

4.1.8.2 Medidas de impacto.

- Se comparan las proporciones de metástasis cervical global en ambos tumores (ver tabla 58)

Tabla 58. Comparación de proporciones de metástasis cervical: carcinoma de lengua y carcinoma maxilar.

Tumor	Metastasis cervical		Total
	N+	N0	
Maxilar	7	30	37
Lengua	14	23	37
Total	21	53	74

Pearson $\chi^2(1) = 3.2579$ Pr = 0.071 (test chi-2)

Diferencia de proporciones	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
0.189	-0.012	0.39
Contraste	Estadístico z	Valor p
Bilateral	1.80	0,07

No existen diferencias estadísticamente significativas con un valor $p < 0.05$

- Razón de letalidad a los 5 años. Comparación de razón de letalidades a los 5 años.

	Porcentaje (%)
Carcinoma maxilar	35,135
Carcinoma de lengua	35,135

Estadístico $z = 0$ $p = 1$ Son iguales, no puede rechazarse la hipótesis nula.

- Comparación de razón de letalidades al 1er año. (ver tabla 59)

Tabla 59. Comparación de razones de letalidad: carcinoma de lengua y carcinoma maxilar.

Tumor	Estado		Total
	Vivo	Muerto	
Maxilar	29	8	37
Lengua	36	1	37
Total	65	9	74

Diferencia de proporciones	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
0,189	0,047	0,332
Contraste	Estadístico z	Valor p
Bilateral	2,490	0,013

Fisher's exact = 0.028

Se calcula el Test de Fischer porque los valores esperados de la tabla en algunas casillas corresponden a 4.5 y no llegan a 5.

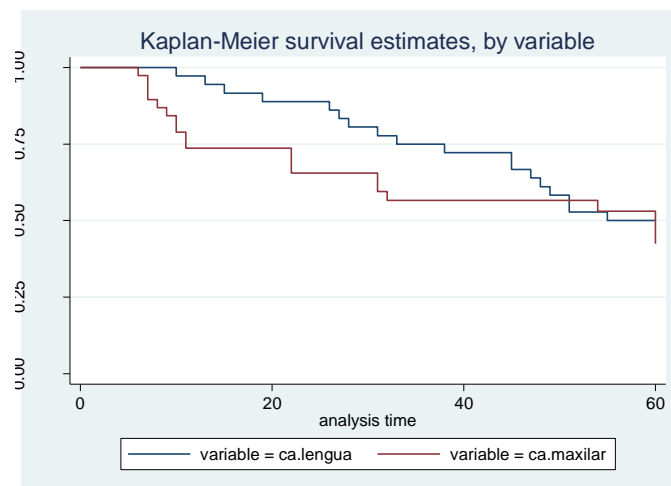
Fisher's exact = 0.028

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas

4.1.8.3 Comparación de curvas de supervivencia.

- Comparación de curva de supervivencia entre carcinoma de lengua y maxilar global. (Ver gráfico 13).

Gráfico 13. Comparación de curvas de supervivencia global en ambos tumores.



Se realiza un test estadístico para comparar ambas curvas. (ver tabla 60).

Tabla 60. Comparación de las curvas de supervivencia del carcinoma de lengua y carcinoma maxilar sin censura y aplicando el log-rank test.

Log-rank test for equality of survivor functions

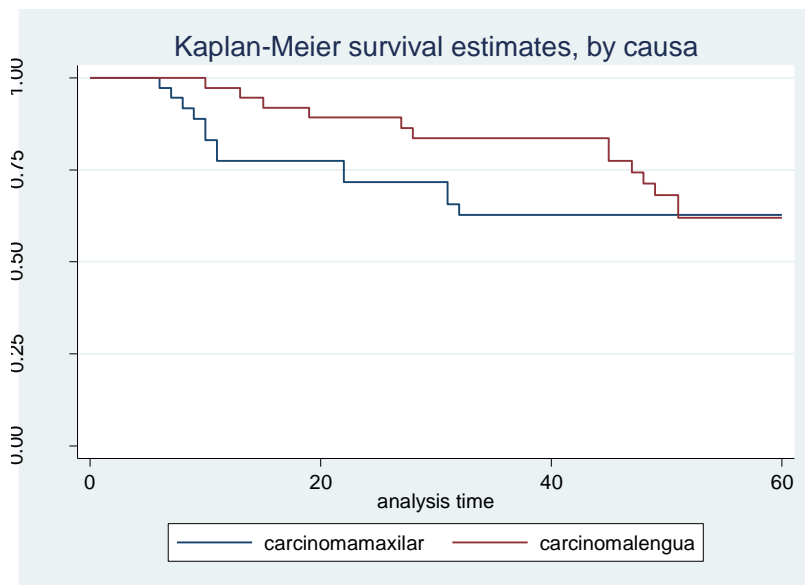
Tumor	Events	
	observed	expected
Carcinoma de lengua	18	20.97
Carcinoma maxilar	20	17.03
Total	38	38.00

chi2(1) = 0.96
Pr>chi2 = 0.3274

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas

- Comparación de curva de supervivencia entre carcinoma de lengua y maxilar censurando las muertes por otras causas. (ver gráfico 14).

Gráfico 14. Comparación de curvas de supervivencia censurando otras causas de muerte.



- Se realiza un test estadístico para comparar ambas curvas. (Ver tabla 61).

Tabla 61. Comparación de las curvas de supervivencia del carcinoma de lengua y carcinoma maxilar censurando otras causas de muerte y aplicando el log-rank test

Log-rank test for equality of survivor functions

Tumor	Events observed	Events expected

Carcinoma maxilar	13	11.68
Carcinoma de lengua	13	14.32

Total	26	26.00
chi2(1) = 0.27		
Pr>chi2 = 0.6012		

4.2 RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

4.2.1 Resultados de la búsqueda de artículos.

Se encontraron un total de 1312 artículos, se eliminaron 1233 que no cumplían los criterios establecidos en el apartado Material y Métodos.

El resultado fue de 79 artículos de los cuales 19 estaban duplicados, así que la selección inicial fue de 60 artículos. (ver figura 34).

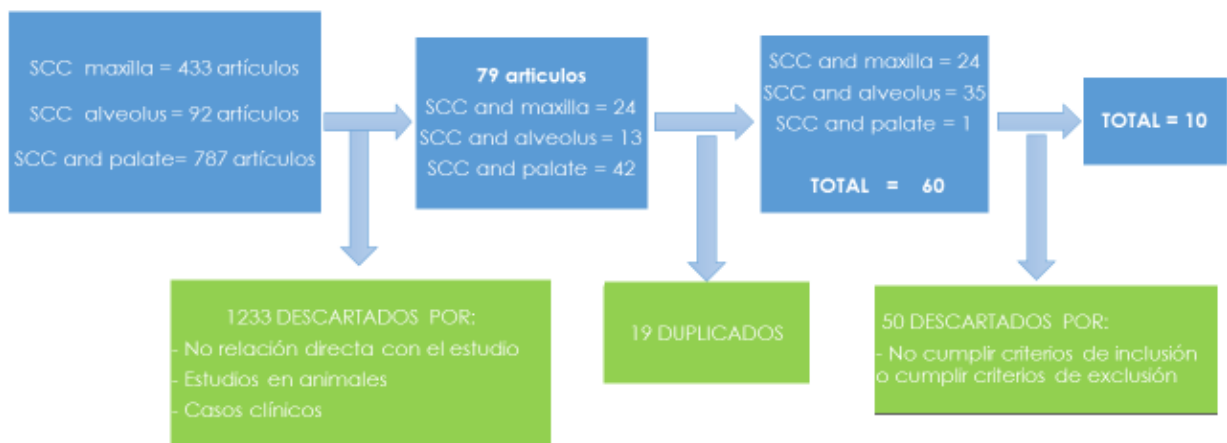


Figura 34. Algoritmo de búsqueda de artículos.

Aplicados los criterios de inclusión y exclusión del apartado Material y Métodos se redujeron los artículos de 60 a 10 artículos

4.2.2 Descripción de los resultados de la bibliografía encontrada

Se seleccionaron 10 artículos que cumplían los estrictos criterios de inclusión y exclusión. El 100% son estudios retrospectivos y escritos en inglés. El 50% de los artículos seleccionados fueron de Instituciones sanitarias de China (5/10), 1 de Canada, 1 de Italia, 1 del Reino Unido, 1 de Estados Unidos y 1 de Australia.

El periodo de estudio fue variable de 6 años del estudio con menor periodo de estudio a 44 años el estudio que más periodo de estudio tuvo. (Ver tabla 62).

La edad media de los pacientes se situaba en torno a los 60 años con rango de 56 a 71. El ratio mujer:hombre varía ampliamente entre estudios. Con un rango de 0.12 a 1.48.

Las localizaciones anatómicas estudiadas fueron:

- 40% (4/10) Paladar duro, encía y alveolo
- 40% (4/10) Paladar duro y alveolo
- 20% (2/10) Paladar duro

La muestra de los estudios también fue muy variable con rango de 33 a 155 pacientes.

Respecto al manejo del primario y cuello, en un 40% sólo realizaron cirugía como tratamiento de los tumores. (Ver tabla 62).

Tabla 62. Tabla de información general de los artículos seleccionados.

	Autor	País	Diseño	Periodo de estudio	Idioma	Institución
1	Eskander et al ⁹⁵	Canada	Retrospectivo	14 años	Inglés	Princess Margaret Hospital, Toronto
2	Q. Li et al ⁹⁶	China	Retrospectivo	44 años	Inglés	Sun Yat-Sen University Cancer Center
3	Beltramini et al ⁹³	Italia	Retrospectivo multicentrico	10 años	Inglés	Istituto Ortopedico Galeazzi de Milan, Azienda Ospidaliere de Parma, Policlinico Umberto I de Roma, Azienda-Ospidaliere di Sassari
4	Bobinskas et al ⁹⁷	Australia	Retrospectivo con cohorte comparativa	15 años	Inglés	Royal Melbourne Hospital
5	Brown et al ⁸⁸	UK	Retrospectivo con cohorte comparativa	16 años	Inglés	Aintree University Hospital of Liverpool
6	Meng et al ⁹⁸	China (Taiwan)	Retrospectivo	6 años	Inglés	National Taiwan University Hospital
7	Morris et al ⁹⁹	EEUU	Retrospectivo	21 años	Inglés	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
8	Wang et al ¹⁰⁰	China, (Taiwan)	Retrospectivo	10 años	Inglés	China Medical University Hospital
9	Yang et al ¹⁰¹	China	Retrospectivo	9 años	Inglés	Stomatological Hospital Affiliated Medical School, Nanjing University
10	Zhang et al ¹⁰²	China	Retrospectivo	10 años	Inglés	Peking University School and Hospital of Stomatology

Tabla 63. Tabla descriptiva de datos demográficos y datos clínicos

	Autor	N	M/H	Edad	Localización anatómica	Manejo de enfermedad
1	Eskander et al, 2013 ⁹⁵	97	0.79	68	Paladar duro Alveolo	Cirugía
2	Quan Li et al, 2013 ⁹⁶	155	0.53	56	Paladar duro	Cirugía RT QMT
3	Beltramini et al, 2011 ⁹³	65	0.91	68.5	Paladar duro Alveolo Encía	Cirugía RT QMT-RT
4	Bobinskas et al, 2014 ⁹⁷	36	-	-	Maxilar no seno	Cirugía RT QMT-RT
5	Brown et al, 2013 ⁸⁸	43	1.26	71	Paladar duro Alveolo	Cirugía RT
6	Meng et al, 2012 ⁹⁸	33	0.12	57.9	Paladar duro	Cirugía
7	Morris et al, 2010 ⁹⁹	139	0.69	-	Paladar duro Encía Reborde alveolar	Cirugía RT QMT-RT
8	Wang et al, 2010 ¹⁰⁰	79	-	56.3	Paladar duro Alveolo	Cirugía RT QMT-RT
9	Yang et al, 2013 ¹⁰¹	67	1.48	61	Paladar duro Alveolo	Cirugía
10	Zhang et al, 2015 ¹⁰²	100	1.32	70.1	Paladar duro Alveolo Encía	Cirugía

N, número de pacientes (muestra); M/H, ratio mujer/hombre; N+, ganglios positivos.

La incidencia global de metástasis cervicales mostró una amplia variabilidad interestudio, con un rango del 19% al 58%. En estos estudios la incidencia de metástasis ocultas no es un valor constante ni se usa para su cálculo un criterio uniforme. La incidencia de metástasis cervicales al diagnóstico también mostró gran variabilidad, con un rango de 6% al 40%. Respecto a la incidencia de metástasis cervicales durante el

seguimiento (recurrencias regionales) tuvo un rango de 3% al 25%. (ver tabla 64).

Tabla 64. Tabla descriptiva de metástasis linfáticas.

		Metastasis iniciales	Metastasis ocultas tras VC (N0c).	Metástasis ocultas	Recurrencias cervicales	Metastasis totales
1	Eskander et al, 2013 ⁹⁵	23/97 (23%)	11/37 (29%)	6 + 11/97 (17%)(a)	17/97 (17%)	(58.76%)
2	Quan Li et al, 2013 ⁹⁶	62/155 (b) (40%)	0%	-	22/155 (14%)	(54%)
3	Beltramini el al, 2011 ⁹³	8/65 (12%)	0%	-	14/65 (21%)	(33.8%)
4	Bobinskas et al, 2014 ⁹⁷	4/36 (11%)	-	-	-	-
5	Brown et al, 2013 ⁸⁸	6/43 (14%)	3/12 (25%)	3/43 (6%)	11/43 (25%)	(46.51%)
6	Meng et al, 2012 ⁹⁸	5/33 (15.5%)	-	-	5/33 (15.5%)	(30%)
7	Morris et al, 2010 ⁹⁹	9/139 (6%)	2/8 (25%)	2/139 (1%)	32 (c)	-
8	Wang et al, 2010 ¹⁰⁰	17/79 (d) (21%)	-	-	10/79 (12%)	(34%)
9	Yang et al, 2013 ¹⁰¹	6/67 (9%)	5/51 (9%)	5/67 (7%)	2/67 (3%)	(19%)
10	Zhang et al, 2015 ¹⁰²	9/100 (9%)	7/34 (20%)	7/100 (7%)	18/100 (18%)	(34%)

(a) No especifica cuando aparecen las metástasis ocultas.

(b) No especifica si están confirmadas por PAAF. 30 pacientes de los 62 N+ no se trataron con cirugía.

(c) Los datos de las tablas y del texto no son congruentes. No explica el origen de las recurrencias de manera clara. Ni que tratamiento recibieron.

(d) 13 pacientes con metástasis iniciales fueron tratados con quimioterapia y radioterapia pero no se explica si se ratificó histológicamente la presencia de metastasis

A la hora de valorar los datos de supervivencia y el seguimiento de los pacientes los estudios muestran heterogeneidad y no analizan siempre los mismos parámetros. La supervivencia a los 5 años es muy variable del 88% al 40%.

V.DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN DE RIESGO DE METÁSTASIS CERVICAL EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE REBORDE ALVEOLAR SUPERIOR Y PALADAR DURO: COMPARACIÓN CON EL CARCINOMA DE LENGUA.

La incidencia global de metástasis en el carcinoma de reborde alveolar y paladar duro, en nuestra serie, fue del 19%. Es la que hemos usado para nuestro análisis estadístico.

El riesgo de metástasis cervical en pacientes con cáncer de lengua es casi el doble que en los pacientes con carcinoma maxilar. RR = 1.9 (IC 95%: -0.012 a 0.39). Esta diferencia no alcanza significación estadística (Ji cuadrado, $p=0,07$) y los intervalos de confianza incluyen el 0 y son bastante amplios. Por otro lado se observa una tendencia a la asociación que podría confirmarse con un mayor tamaño muestral.

El 71% de las metástasis cervicales de maxilar superior fueron recurrencias cervicales. 42% de las metástasis del carcinoma de lengua fueron recurrencias cervicales.

No se encontraron metástasis ocultas tras los vaciamientos cervicales profilácticos. Este hecho puede deberse a una detección correcta de los casos N+ en el estudio preoperatoria con una tendencia a sobreestimar la presencia de metástasis cuando se visualizan nódulos linfáticos aunque sean fisiológicos y no patológicos.

La presencia de metástasis cervicales es un factor establecido de mal pronóstico para la enfermedad tumoral. La supervivencia a los 5 años

se reduce casi a la mitad¹⁰³. Un 33% de los pacientes con cáncer de lengua y un 25% de los pacientes con cáncer maxilar presentaban afectación de los ganglios cervicales en el momento de su fallecimiento y estaban implicados directa o indirectamente con el óbito.

En nuestra revisión bibliográfica se observa un rango entre 19% y 58% por lo que nuestro estudio se encontraría en el límite bajo del rango. Esto puede deberse al tamaño tumoral y a las características histológicas del tumor.

Nuestros tumores eran relativamente pequeños y la mayoría tenían rasgos de baja agresividad (márgenes libres, no invasión perineural, escasa invasión ósea, grado de diferenciación bueno o moderado). Los estadios tempranos padecen menor número de metástasis según Lin HW¹⁰³, que en su serie expone los siguientes resultados (T1: 4.1%; T2: 14.9%, T3: 10.5%; T4: 24.7%).

Montes¹⁰⁴ también muestra unas cifras diferentes de metástasis según el estadio tumoral (T1: 15%; T2: 28%, T3: 55%; T4: 52%). Montes, además de no exponer los datos con claridad, tampoco describe en su serie el número de tumores en cada grupo ni sus características. Tiene además el problema de los estudios multicéntricos, de la variabilidad del abordaje terapéutico de cada cirujano. Elemento que no está presente en nuestro estudio ya que los cirujanos eran los mismos.

Yang et al¹⁰¹ encontró un porcentaje de metástasis del 19% en un estudio sobre 67 pacientes. Es un resultado similar al nuestro, aunque no es el más frecuente en la literatura de nuestra revisión sistemática. Que suele ofrecer valores en torno al 30-40%.

Li et al ⁹⁶ encuentra un porcentaje de metástasis del 54%.El problema es que es un estudio que abarca 44 años desde 1964 a 2008 y reconoce su autor que no realizó biopsia y ni TAC todos los pacientes. 58 pacientes no fueron intervenidos y solo recibieron radioterapia. Significa que los pacientes eran N+ desde el punto de vista clínico sin una confirmación histológica.

Aunque no pertenecen a los incluidos en la revisión sistemática existen estudios que exponen resultados similares o incluso incidencias menores a las expuestas por nuestro estudio.

Kermer et al ¹⁰⁵ comunica una incidencia de metástasis cervicales de 14%, Nicolai et al ¹⁰⁶ comunica una incidencia global del 22%.

Binhamed et al ¹⁰⁷en un estudio muy parecido al nuestro con 37 pacientes encuentra 7 metástasis en el momento de la presentación del tumor y 4 recurrencias con un total de 11 casos.

Siriwardena et al¹⁰⁸ estudio las metástasis en diferentes localizaciones de la cavidad oral y encontró un porcentaje mayor en paladar, lengua y alveolo maxilar. Hay que tener en cuenta que en su

estudio no menciona si incluye paladar blando ni seno maxilar. No añade tampoco ningún criterio de exclusión.

La incidencia de metástasis ocultas fue del 5% en nuestro estudio.

Fueron 2 metastasis cervicales que aparecieron dentro de los primeros 6 meses tras el tratamiento inicial. No se realizaron vaciamentos profilácticos en cuellos N0.

Puede deberse a que se realizaron pocos procedimientos de disección cervical en cuellos N0. El verdadero porcentaje de metástasis ocultas lo conoceríamos si realizásemos vaciamentos cervicales a la totalidad de los pacientes. En un 89 % de los casos de nuestra cohorte de tumores maxilares no se realizó vaciamento cervical. Sólo se hicieron vaciamentos cervicales si en el momento del diagnóstico o en el seguimiento se detectaban adenopatías, que era el protocolo habitual hasta ahora.

Los estudios^{95, 99} muestran porcentajes entre 1-17%, según los criterios y definiciones de "metástasis oculta" que he aplicado. (Apartado Material y Métodos).

En algunos artículos exponen porcentajes mayores pero usando como denominador el número de vaciamentos cervicales realizados no el número de pacientes total. Por ejemplo, Morris et al⁹⁹ comunica un porcentaje de metástasis ocultas de 25% que corresponden a 2 pacientes de 8 que recibieron tratamiento profiláctico electivo del cuello.

Yang et al¹⁰¹ realizó vaciamiento cervical en 63 de los 67 pacientes de su estudio (94%). Además realizó vaciamiento cervical profiláctico a 51 pacientes inicialmente cN0. Encontrando un porcentaje de metástasis ocultas de 9.8% (5/51).

La importancia de este resultado es que ha realizado la mayor proporción de vaciamientos electivos en este tipo de tumor confirmando histológicamente el verdadero estado ganglionar de los pacientes. No se observa un porcentaje alto de metástasis ocultas lo que puede hacer pensar que las recurrencias cervicales no siempre se deben a metástasis no detectadas sino que pueden ser metástasis que aparecen después del tratamiento inicial. El mecanismo de aparición de estas adenopatías es desconocido hasta el momento. Podemos teorizar que se debe a una falta de control del tumor primario a nivel microscópico, a invasión microscópica de espacios profundos que alcancen el cuello en una fase posterior o algún tipo de drenaje desconocido.

Además el porcentaje de metástasis ocultas fue mayor entre los pacientes con tamaño tumoral T4 que con tumores de menor tamaño.

En otra serie de Eskander et al⁹⁵ encontramos que realizó el vaciamiento cervical a un 65% de casos. A partir de cT2 realizan vaciamientos obteniendo un porcentaje de metástasis ocultas de 28%. También realizaron vaciamiento cervical en un 33% de los casos T1. El porcentaje de control regional (ausencia de metástasis a los 3 años) es

del 84% en el grupo en el que se realizó vaciamiento cervical y del 70% entre el grupo que no se realizó vaciamiento cervical. ($p < 0.08$)

Por el contrario, Morris et al⁹⁹ sólo realizó vaciamiento en un 14% de los casos y observó un porcentaje de recurrencias cervicales cercano al 30%. Recomienda el vaciamiento cervical de los niveles I, II y III para los casos a partir de T2 y los casos T1 cuando se encuentre invasión ósea.

Valentini ¹⁰⁹ no recomienda el vaciamiento cervical profiláctico porque encuentra sólo 2 metastasis de carcinoma epidermoide. El problema es que su muestra es muy pequeña. (19 pacientes).

En la literatura encontramos distintos resultados:

- Dalal et al¹¹⁰ comunica un 20% de vaciamientos electivos en casos N0. La mayoría de los 30 casos que expone en su serie son T4.
- Aydil et al¹¹¹, en su serie, no realizó ningún vaciamiento electivo. Aunque se trata de una serie muy pequeña y que incluye otras histologías.
- Beltramini et al⁹³ comunicó un 26% de vaciamientos electivos en casos N0.
- Eskander et al ⁹⁵ comunica un 38% de vaciamientos electivos en casos N0 y un 29% de vaciamientos terapéuticos. En su serie hay mayor variabilidad y equilibrio entre los tamaños tumorales. Un 58% de casos T1-T2 y un 40% de casos T3-T4. Opina que realizar el vaciamiento cervical además de estadiar mejor al paciente

modifica el manejo haciendo más probable que reciba radioterapia adyuvante. Aun así, confirma que sin un estudio controlado y prospectivo no puede saberse el verdadero beneficio del vaciamiento cervical.

- Yang et al ¹⁰¹ comunica un 76% de vaciamentos electivos en casos N0.
- Poeschl ¹¹² divide sus pacientes en 2 grupos los pacientes clínicamente N0: un primer grupo de 27 pacientes a los que realiza vaciamiento cervical y un segundo grupo de 16 pacientes a los que no realiza vaciamiento. Encuentra unos porcentajes similares de recurrencias cervicales 17% y 18%.

Este tipo de manejo del cuello está en consonancia con el tratamiento habitual de este tipo de tumores hasta los últimos años.

En el carcinoma maxilar es menos frecuente realizar vaciamentos cervicales profilácticos. En nuestra serie no se realizaron. En el carcinoma de lengua es más habitual realizarlo. En nuestra cohorte de lengua se realizó en 11 de 16 casos N0 clínicos.

Se acepta normalmente realizar el vaciamiento cervical para el carcinoma epidermoide de lengua, suelo de boca y encía mandibular por tener una incidencia teórica de metástasis ocultas > 20%. Además diversos autores encuentran mejoría en la supervivencia cuando tratan sincrónicamente el tumor primario y el cuello. ^{67,113, 114}

Brown et al⁸⁸ realiza en un 55% de tumores de cavidad oral de localizaciones distintas del maxilar vaciamiento cervical frente a un 28% de los tumores maxilares (paladar y alveolo). ($P < 0.001$). Más evidente es el hecho de los casos T4 donde un 96% de los tumores de cavidad oral de otras localizaciones distintas del maxilar se realiza vaciamiento cervical frente a un 56% de los que afectan a paladar y alveolo maxilar. Este hecho cree que influye en la mayor aparición de recurrencias cervicales en su cohorte de carcinoma de maxilar superior (26%) frente a la cohorte otras sublocalizaciones (7%). Afirma que el riesgo de metástasis global es similar.

El tratamiento del cuello N0 en los tumores del maxilar superior ha recibido menos atención que otras localizaciones de la cavidad oral¹⁰⁴. Los estudios sobre este tema son muy recientes. Sus datos sugieren que los tumores del maxilar superior N0 también podrían ser subsidiarios de vaciamiento cervical.

Actualmente los autores empiezan a recomendar tratar profilácticamente los casos N0 sobre todo si son de gran tamaño.

No realizar un vaciamiento cervical puede provocar recidivas regionales y realizarlo en casos que no lo precisan puede provocar complicaciones y secuelas, además de enlentecer la recuperación del paciente.

Meng encuentra entre los casos T1 y T2 < 15% de metástasis y en T3 y T4 > 40% por lo que recomienda el vaciamiento cervical profiláctico a partir de T2 ⁹⁸.

Simentel ⁸⁷ duda de la eficacia del vaciamiento profiláctico y lo considera un tema controvertido. El 71% de los pacientes que tienen una recurrencia cervical, en su serie, son tratados con éxito mediante cirugía de rescate. Aunque esta cirugía de rescate implica mayor morbilidad para el paciente, debe realizarse un vaciamiento radical o radical modificado en vez de un vaciamiento funcional selectivo. El hecho de una segunda intervención, hospitalización y recuperación postoperatoria implica un deterioro de la calidad de vida y un incremento del gasto para la sociedad y el propio paciente. Pero recomienda el vaciamiento cervical para tener un diagnóstico histológico preciso y evaluar posibles terapias complementarias y para evitar nuevas intervenciones que sean más agresivas.

Observa que una recurrencia del primario es peor para el pronóstico que una recurrencia cervical.

Existen opiniones en contra, Morris et al ⁹⁹ encontró un 65% de fracasos en el tratamiento de rescate de recurrencias cervicales.

Al tratarse de un tumor con teórico riesgo de presentar metástasis ocultas, se ha establecido el vaciamiento cervical funcional supraomohiideo como tratamiento de elección de cuellos N0. Consiste en tratar los niveles I, II y III, incluyendo la glándula submaxilar en el

tratamiento del nivel I. Se preserva el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio accesorio espinal.

Navarro Vila et al ⁸⁰ defiende la disección cervical de los niveles cervicales del I al V para evitar recidivas cervicales de difícil tratamiento.

El manejo del cuello N0 es un tema controvertido en todos los tumores de cabeza y cuello. Es complicado evaluar por signos clínicos que tumores N0 van a desarrollar metástasis regionales y a distancia. El tamaño tumoral no es un indicador fiable. Existen en la literatura abundantes publicaciones en las que se demuestra el desarrollo de metástasis linfáticas en pacientes que fueron diagnosticados en estadios tempranos (Estadio I, Estadio II).^{115, 116}

Klingerman et al ¹¹⁴ demostró una mejora de la supervivencia en los tumores N0 de lengua tratados con vaciamiento cervical profiláctico.

En general se recomienda realizar el vaciamiento cervical en pacientes cuyo riesgo de metástasis ocultas supere el 15-20% ⁸². El Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Gregorio Marañón es partidario de realizarlo a pacientes con riesgo de metástasis ocultas que superen el 10-15% porque el pronóstico empeora drásticamente cuando aparecen las metástasis cervicales¹⁰³. Por ello que el vaciamiento cervical haya sido parte del tratamiento en la mayoría de los tumores de lengua.

Mi opinión es que debería valorarse realizar el vaciamiento electivo sobre todo en tumores que afecten al maxilar posterior, que tengan un

tamaño a partir de T2 y que tengan características histológicas agresivas. Deberían también considerarse el tratamiento adyuvante con radioterapia sobre el lecho del tumor primario, intensificando la dosis en la fosa pterigoidea e infratemporal y sobre el cuello ipsilateral.

Sería interesante estudiar el tratamiento profiláctico de radioterapia y cirugía combinadas en casos N0 y compararlo con radioterapia y cirugía aislada.

Algunos autores realizan vaciamentos cervicales del espacio parafaríngeo o del espacio retrofaríngeo lateral en los carcinomas epidermoides que involucran el maxilar superior. Según Umeda et al ⁶² debe asumirse que si un tumor maxilar es muy posterior o tiene afectación del nivel II es muy probable que presente afectación de los ganglios retrofaríngeos laterales. (Ver figura 35).

Según Umeda⁶² dicha resección puede realizarse en bloque con el tumor primario y defiende que debe hacerse de esta manera porque en ocasiones si se hace en 2 partes puede haber recidivas con más frecuencia.

Esta variante del vaciamiento cervical no es habitual en EEUU y Europa. No podemos por tanto dar nuestra opinión sobre este aspecto. Sería interesante realizar estudios en el futuro para evaluar la importancia que pueda tener en el pronóstico.



Figura 35. Imágenes de TC de carcinoma maxilar superior con metástasis cervicales bilaterales de gran tamaño. A.Corte frontal de carcinoma maxilar, B.Ganglios retrofaringeos, C y D Cortes transversal y coronal de ganglios bilaterales con necrosis central. Paciente anónimo, Hospital Vinalopo.

Beltramini et al ⁹³ recomienda realizar vaciamiento cervical en el carcinoma epidermoide de maxilar superior cuando: el tumor primario es T3 o T4, cuando se va a realizar una cervicotomía para reconstrucción microquirúrgica, cuando se encuentra a menos de 4 mm del paladar blando y cuando el seguimiento puede ser complicado.

Existen recomendaciones de ciertos autores pero no un consenso internacional ni un protocolo validado.

Una alternativa al vaciamiento cervical profiláctico en casos N0 es la biopsia del ganglio centinela.

Es una técnica que ha demostrado su eficacia en el melanoma y el cancer de mama pero que no se ha implantado de forma definitiva en los tumores de cabeza y cuello.

Brown et al ⁸⁸ recomienda realizar la biopsia del ganglio centinela cuando:

- El tumor está en la línea media
- No se va a realizar búsqueda de vasos cervicales para reconstrucción microquirúrgica.
- Si se duda entre realizar vaciamiento bilateral o ipsilateral.

Genden et al ¹¹⁷ observó que los carcinomas epidermoides de paladar tienden a metastatizar en el nivel I por lo que recomienda evaluación con la técnica de biopsia de ganglio centinela en tumores T2 o mayores. Civantos et al¹¹⁸ también realizó un estudio reciente del ganglio centinela pero reconoce que no es posible un diagnóstico concluyente intraoperatorio.

5.2 DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN EL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE REBORDE ALVEOLAR SUPERIOR Y PALADAR DURO: COMPARACIÓN CON EL CARCINOMA DE LENGUA.

Existe una supervivencia global a los 5 años parecida en ambos grupos. 46% en el carcinoma maxilar y 51% en el carcinoma de lengua, pero existe mayor mortalidad los primeros años de seguimiento en el carcinoma maxilar.

A los 5 años existe una tasa de letalidad del 35% en el carcinoma escamoso de maxilar superior que es igual que en el carcinoma de lengua.

La letalidad en el primer año del carcinoma maxilar es mayor que en el carcinoma de lengua. Existe una diferencia de proporciones del 19% (IC95%: 4.7 a 33%) con un nivel de significación estadísticamente significativo ($p < 0.02$).

A priori, el hecho de que los pacientes que padecen un carcinoma epidermoide de maxilar superior mueran precozmente puede influir en que no lleguen a manifestarse las metástasis ocultas. Pero según Kruse et al¹⁹, el 71.4% de las metástasis que aparecen en el 1er año de seguimiento.

Otro hecho de que se subestimen las posibles metástasis ocultas es que no se suele realizar un vaciamiento profiláctico de rutina.

La mayoría de las muertes en los tumores maxilares (40%) fueron por progresión local del tumor. Un 25% de muertes se debieron a causas no relacionadas con el tumor maxilar. Segundos tumores de la cavidad oral y muertes por otros motivos médicos o causas accidentales.

En nuestra serie, un 37% de los pacientes padecieron recidivas locales. En un caso adicional el paciente padeció más de 1 recidiva tumoral en el transcurso de su enfermedad.

Cuando se comparan las curvas de supervivencia diferenciada por causa de muerte se encuentran diferencias estadísticamente significativas realizando el log-rank test ($p < 0.04$). Pero si se comparan la curva de supervivencia censurando todas las causas excepto la progresión local del tumor con la curva de supervivencia censurando todas las causas excepto metástasis cervical con o sin progresión local del tumor. No encontramos diferencias estadísticamente significativas realizando el log-rank test ($p < 0.32$)

La recidiva local del tumor es un punto fundamental en el pronóstico del tumor. Como ya hemos comentado los tumores maxilares se encuentran en una zona desde donde pueden infiltrar estructuras clave como la base de cráneo, los pares craneales o la órbita (figura 36).

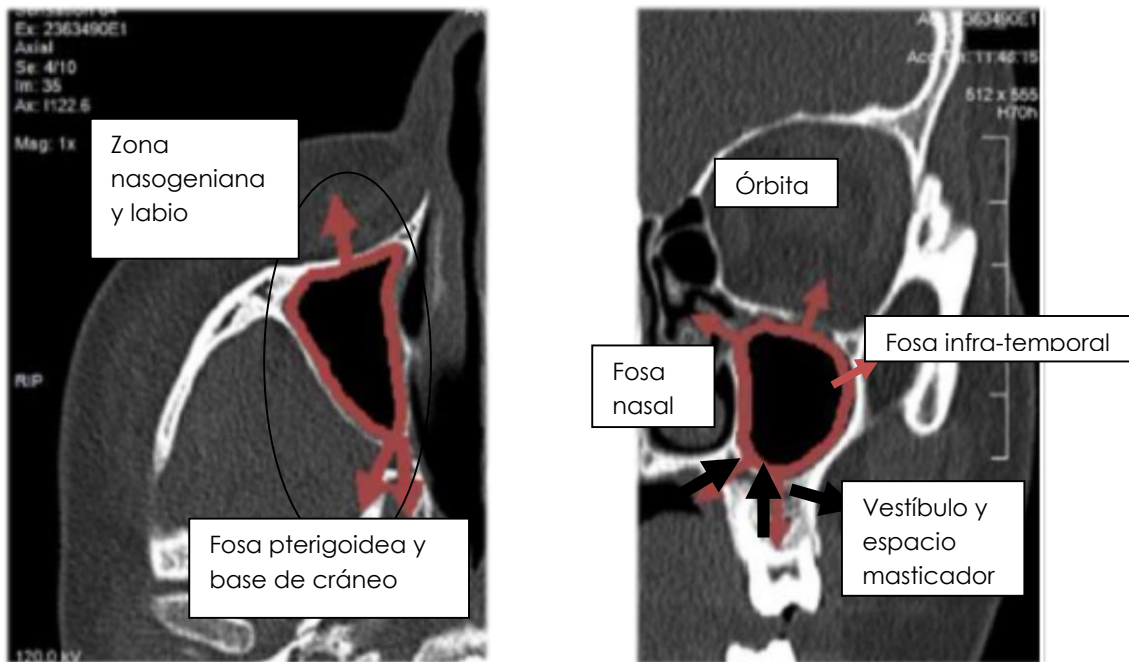


Figura 36. Rutas de invasión de los tumores de encía, alveolo y paladar. Adaptado de Bobinskas et al ⁹⁷ Influence of the site of origin on the outcome of squamous cell carcinoma of the maxilla-oral versus sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Feb;43(2):137-41

Valentini ¹⁰⁹ piensa que la recidiva local es el evento más importante y que la resección tumoral R0 es un elemento clave en el pronóstico.

Wang¹⁰⁰ piensa que intervenir quirúrgicamente el tumor con intención curativa desde el primer momento mejora el pronóstico.

Según Kermer et al¹⁰⁵ el factor más importante para el pronóstico es la resección radical del tumor con márgenes de seguridad. Woolgar et al ¹²⁰ piensa que la dificultad para conseguir márgenes adecuados en este tipo de tumores se debe a 3 factores:

- La diseminación hacia el vestíbulo.

- La infiltración submucosa y del músculo buccinador que puede pasar desapercibida.
- El deseo del cirujano de no generar un defecto muy grande en una zona tan comprometida como el tercio medio facial.

Cada tumor precisa una resección diferente ya que tridimensionalmente ocupa un lugar distinto en el tercio medio facial. Es complicado por tanto clasificar en grupos específicos cada tumor. He optado por clasificarlos de forma sencilla. Maxilectomías parciales, cuando sólo se resecaba el maxilar posterior, medio o anterior con o sin parte del paladar. Hemimaxilectomías cuando era una ablación de medio maxilar y maxilectomías totales con o sin inclusión de la órbita cuando se realizaba una resección del maxilar de ambos lados. Debido a las restricciones de los criterios de selección y al tipo de tumor la mayoría afectaban a la infraestructura.

Cuando se trataban de tumores pequeños se realiza una resección intraoral. Cuando el tumor era de mayor tamaño podíamos precisar de otros abordajes que expongan mejor el tumor¹²¹, por ejemplo: Weber Ferguson, “degloving” mediofacial o Dieffenbach. (ver figura 37).

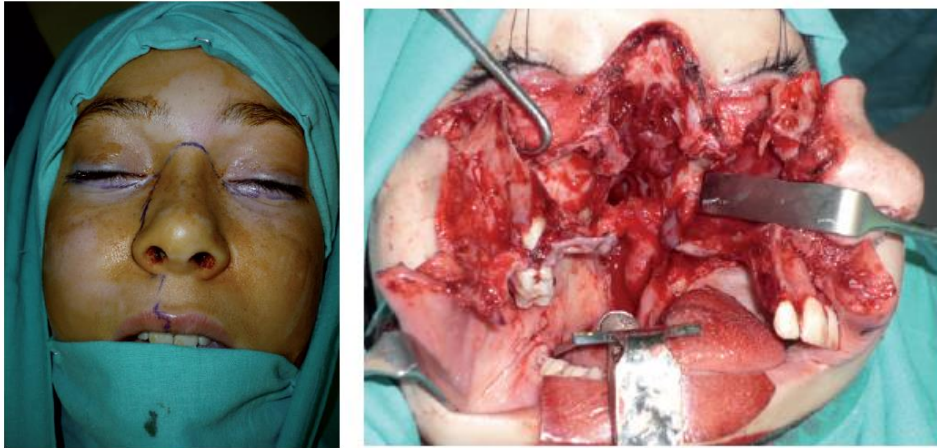


Figura. 37. Abordaje al tercio medio facial. ¹²¹

Realizar una resección orbitaria empeora drásticamente la calidad de vida pero no suele mejorar el pronóstico^{105, 122}. Aunque, existen otros autores¹²³ que opinan que si puede mejorar la supervivencia.

No se ha demostrado si existen localizaciones en el reborde alveolar y paladar duro que tengan más riesgo de metástasis pero quirúrgicamente es más compleja una resección posterior que anterior del maxilar. Montes et al¹⁰⁴ piensa que existen diferencias en el comportamiento biológico del tumor entre los diversas sub-localizaciones dentro del maxilar pero no es capaz con su estudio de determinar cuáles son estos factores.

Según algunos autores ¹⁰⁴, la resección del maxilar posterior suele ser más compleja que la resección anterior y la infiltración de la fosa pterigoidea, es espacio infratemporal y la tuberosidad maxilar son elementos que complican la resección.

En la misma línea encontramos la opinión de otros autores¹²⁰. La complejidad puede influir en que no se consigan unos márgenes de resección amplios. Además la tuberosidad maxilar y la fosa pterigomaxilar son zonas por donde el tumor puede diseminarse a mayor velocidad.

Los carcinomas epidermoides de maxilar superior suelen seguir diferentes rutas de invasión hacia la base de cráneo. Las técnicas tradicionales de maxilectomía tienen escasa visualización y escaso control de estas zonas.

Las tres zonas que se invaden son: la fosa trigeminal en el esfenoides, la fosa infratemporal y la fosa pterigoidea. (ver figura 38 y 39)

A la fosa infratemporal y pterigopalatina suelen acceder a través de la fina pared posterior del seno maxilar, canales palatinos descendentes y a través del foramen esfenopalatino. Desde la fosa pterigopalatina alcanzan el canal vidiano, el seno esfenoidal y la apófisis petrosa del temporal.

A la órbita suelen acceder a través de la fisura orbitaria inferior o a través del nervio infraorbitario en dirección posterior.

El espacio masticador suele infiltrarse directamente por crecimiento del tumor y desde esta zona puede infiltrar el V par, alcanzar el ganglio de Gasser y erosionar el ala mayor del esfenoides accediendo a la fosa craneal media.

Cuando se infiltra el V par craneal ,las rutas de invasión son las siguientes:

V2 → ganglio de Gasser → base de cráneo (seno cavernoso, fosa craneal media...) o fosa pterigopalatina

V3 → foramen oval → ganglio de Gasser → base de cráneo (seno cavernoso, fosa craneal media...) o fosa pterigopalatina.

McMahon et al ¹²⁴ recomienda abordajes extensos con control vascular temprano sobre todo de la arteria maxilar interna y visualización directa de la zona a extirpar. Sólo operar a los pacientes en los que podemos conseguir R0 y planificación con las nuevas herramientas tecnológicas previo a la cirugía.

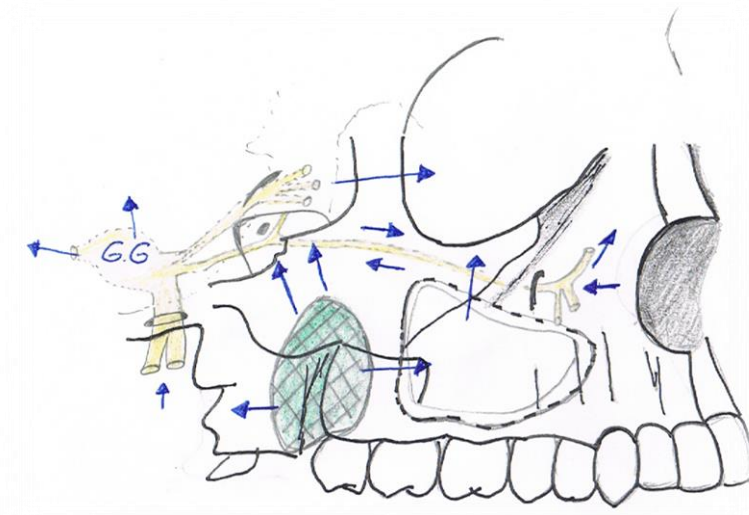


Figura 38. Rutas de invasión desde la fosa infratemporal y fosa pterigopalatina.

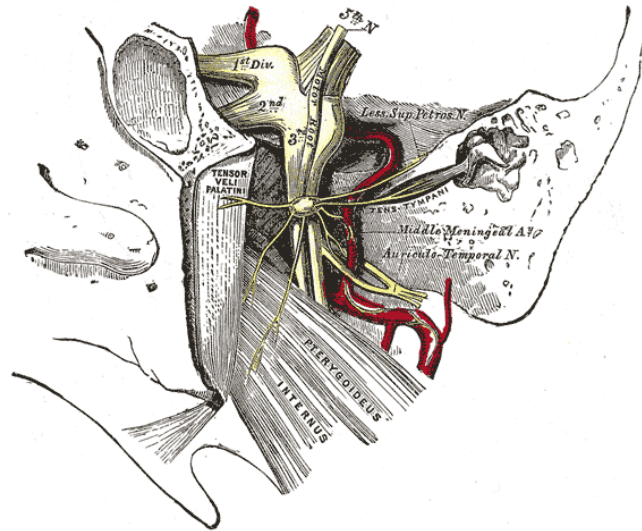


Figura 39. Anatomía de Fosa de Meckel donde se ubica el ganglio de Gasser, y su relación con hueso temporal, esfenoides y espacio masticador.

En los tumores de cabeza y cuello que se presentan en estadios iniciales la radioterapia no ha demostrado peor eficacia que la cirugía. Además existe evidencia que un esquema de tratamiento órgano-preservador puede tener éxito sobre todo tumores de orofaringe y laringe⁴⁶.

El tratamiento del carcinoma epidermoide del maxilar superior que afecta al alveolo dental o al paladar duro suele ser quirúrgico¹²⁵. Sobre todo en estadios tempranos. Para Pathak et al¹²⁶, el mejor abordaje a estos tumores es una adecuada cirugía del primario y radioterapia postoperatoria.

Yorozu et al¹²⁷ publicó una serie de pacientes tratados sólo con radioterapia. En su serie de 19 pacientes tratados únicamente con radioterapia, se observó una porcentaje de metástasis regionales de 42.9%. Es un porcentaje alto con lo que podemos intuir que el tratamiento

inicial del tumor y del cuello sólo con radioterapia no debe ser la primera opción.

Zhang et al ¹⁰² considera la radioterapia adyuvante postoperatoria como criterio de exclusión para seleccionar a los pacientes de su estudio.

En nuestro estudio, después del tratamiento inicial, se comentó el resultado y la histología del tumor en el Comité de tumores donde se decidió en un 40% radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia concomitante. Los porcentajes son similares tanto en los tumores de maxilar como en los de lengua.

El grupo de Liverpool dirigido por el Dr. Brown realiza un protocolo de radioterapia postoperatoria (60Gy fraccionado en 30 sesiones durante 6 semanas). Se radian el tumor primario y los niveles I y II para cuellos N0. Mientras que en los cuellos N+ se extiende a las áreas afectadas que se radian según necesidad.

La quimioterapia y radioterapia postoperatoria tienen serios efectos secundarios como xerostomía, estomatitis, náuseas, pancitopenia, neumonía. La radioterapia también genera complicaciones locales como el trismo o fibrosis que pueden entorpecer una cirugía de rescate. ^{104,105}

El mayor problema con el tratamiento de radioterapia de los tumores de la cavidad oral es que no consiguen un control locorregional suficiente y su relativa radioresistencia.

Lin CY et al ¹²⁸ tampoco observó una mejora en la supervivencia ni en el control locorregional cuando añadió quimioterapia (cisplatino). El autor sugiere que deberían probarse los taxanos y agentes dirigidos como anticuerpos monoclonales y recomienda la cirugía de rescate en aquellos casos que la radioterapia haya conseguido reducir el tamaño.

El principal argumento a favor del tratamiento órgano-preservador es que conserva la integridad de los órganos y la estética.

No he encontrado estudios que comparen radioterapia postoperatoria como tratamiento único con quimio-radioterapia preoperatoria.

En casos R1 donde no se pueden conseguir márgenes libres de tumor por su cercanía a estructuras básicas como el parénquima cerebral se ha propuesto radioterapia seguida de cirugía complementaria o de rescate.

Como en otros tumores la quimioterapia asociada a la radioterapia se usa cuando se opta por la órgano-preservación o en casos paliativos⁴⁷.

En casos irresecables pueden usarse técnicas menos convencionales como quimioradioterapia o quimioterapia intra-arterial⁴⁸.

En el caso del carcinoma de lengua, las causas de muerte se distribuyen 1/3 por progresión local o recidiva del tumor, 1/3 por metástasis cervical con o sin recidiva local y 1/3 por otras causas. Las causas de muerte están más repartidas.

En un 27 % de los casos de padecieron recidivas locales. Lo que constituye un 10% menos que los casos de carcinoma maxilar.

Puede deberse a una menor agresividad local, ya que los tumores de lengua móvil que afectan al hueso, musculatura de suelo de boca u orofaringe suelen ser de gran tamaño. En nuestra serie predominan los tumores T1 o T2.

La letalidad a los 5 años es del 35% igual que en el carcinoma maxilar pero es mucho menor en el primer año, solo 3%.

Realizando el log-rank test no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las distintas causas de muerte.

5.3 DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

El primer autor en publicar sus resultados sobre el porcentaje de metástasis en tumores de paladar, alveolo maxilar y paladar blando fue Janeway¹²⁹ en 1918. Durante el siglo XX otros autores han ido publicando sus resultados. El problema es que no distinguían entre encía maxilar y mandibular. Tampoco distinguían entre paladar blando y duro. No diferenciaban entre las diferentes histologías ni consideraban excluir la infiltración del seno maxilar.

Durante la década de los 80 la mejoría de las técnicas de diagnóstico y tratamiento condujo a la conclusión de que el riesgo de metástasis ocultas era bajo en el maxilar superior.

En nuestro estudio, no se incluyeron los estudios previos a 1980 porque incluyen pacientes tratados con métodos diferentes, no se usaba la clasificación TNM ni ninguna estandarización¹⁰³.

La mayoría de los artículos que he revisado incluyen una tabla con datos de estudios previos y un resumen de los datos pero no explican porque han elegido esos artículos y no otros. Tampoco explican si han aplicado algún criterio de calidad o cómo se ha realizado la búsqueda. Quizás se han basado en el factor de impacto de la revista, el conocimiento del autor del artículo o han realizado una búsqueda incompleta.

En ocasiones eligen estudios muy dispares y dan la misma relevancia a artículos bien diseñados y con un tamaño de muestra

relativamente grande que otros estudios deficientemente diseñados y con tamaño muestral pequeño. Incluso llegan a asociar datos de los distintos estudios. Por la heterogeneidad de los mismos y la falta de medidas de impacto o asociación desde un punto de vista metodológico lo considero erróneo. Para asociar los datos deberían plantear un meta-análisis.

Los estudios mejor diseñados y que cumplen los estrictos criterios de selección son estudios recientes, de los últimos 5 años. Los estudios previos no realizaban la metodología adecuada, desde mi punto de vista. No explicaban la estadística, estudiaban conjuntamente tumores de diferentes histologías, eran estudios únicamente descriptivos o incluían tumores que invadían otras estructuras pudiendo producir errores y sesgos en sus resultados.

El 100% de los estudios son retrospectivos lo que indica que no existe una alta evidencia científica y que es complejo concluir causalidad. Un diseño prospectivo es muy complicado de llevar a cabo por las restricciones éticas, la rareza del tipo de tumor y la inversión en tiempo y dinero que supondría. No he encontrado estudios prospectivos ni experimentales en la literatura, la mayoría de los autores en sus conclusiones recomiendan realizar estudios prospectivos controlados y aleatorizados pero reconocen la enorme dificultad que conllevarían.

Al analizar los datos se observa una gran heterogeneidad en las mediciones y diseños lo que no permite asociar los datos. Además, la

mayoría no ofrece medidas de asociación como el odds ratio, el hazard ratio o el riesgo relativo. Por ello no es posible asociar los datos en un teórico meta-análisis que era una de las opciones que me planteé al iniciar el estudio.

El periodo de estudio es muy variable con un rango de 6 a 44 años. Esto indica lo poco homogéneos que son los estudios hasta el momento y la dificultad en obtener casos. La baja incidencia de este tumor 3-10%¹³⁰ es un hándicap en cualquier estudio que quiera realizarse. Es un tumor raro y asintomático en muchas ocasiones.

Se estima que corresponde a 1-3.5% de los tumores de cavidad oral.¹⁰⁵ Siriwardena¹⁰⁸ en su estudio sobre 989 tumores de cavidad oral encuentra 27 de encía-alveolo maxilar (2.7%), y 16 de paladar (1.6%).

El 100% de los artículos estudiados aportaba casos de paladar duro, 4/10 estudiaban paladar duro, encía y alveolo y otros 4 estudiaban paladar y alveolo.

El 100% de los artículos estudiados arroja resultados de incidencia global de metástasis cervicales en el carcinoma epidermoide de maxilar superior por encima del 15%. No así de metástasis ocultas o recurrencias, suelen ofrecer resultados de recurrencias y metástasis ocultas por debajo del 15% como en mi estudio.

El tamaño muestral es muy variable. Con un rango de 33 a 155 pacientes. Los estudios con tamaño muestral mayor son estudios

realizados en China, EEUU y Canadá. China es el país más poblado del mundo y aunque no ha sido hasta ahora una zona de alta incidencia de cáncer oral¹⁷ se empieza a observar un aumento de tumores asociados a tabaco y contaminantes como el cáncer de pulmón. Cánada y EEUU son países referentes mundiales en el tratamiento del cáncer por lo que reciben casos de sus propios países y del extranjero. Además de poseer altas densidades de población en las ciudades más industrializadas.

El estudio con mayor número de casos es el estudio de Li Quan et al⁹⁶ aporta 155 casos de paladar duro exclusivamente. El problema es que estudió 44 años, desde 1964 hasta 2008 con las dificultades que ello conlleva. Reconoce que muchos pacientes no disponían de tomografía ni de biopsia y 58 de sus pacientes no fueron tratados quirúrgicamente. Estos hechos restan validez al estudio.

No se encontró ningún estudio realizado en España ni sobre pacientes españoles. Puede explicarse por la baja prevalencia de este tumor y el acceso complicado a bases de datos.

La edad de los pacientes es uno de los datos más homogéneos con un rango de 56 a 71 años. El ratio mujer hombre varía, en unos estudios existe una mayor proporción de hombres y en otros de mujeres. Sin ser concluyente, indica que en este tumor existe mayor proporción de afectación de mujeres que en otros de la cavidad oral como en el cáncer de lengua por ejemplo.

Como hemos mencionado aunque los diseños y resultados de los estudios de la literatura son heterogéneos. Podemos concluir que existe una tendencia uniforme a observar una incidencia global de metástasis cervicales alta o por lo menos más alta de lo esperado.

Los autores de la revisión suelen recomendar realizar vaciamentos cervicales profilácticos en los casos N0 clínicos con tamaño tumoral grande (T3-T4) o si existen dudas. En este punto no hay contradicciones entre los estudios.

Las recidivas locales del tumor primario es un dato bastante homogéneo de 12-19%. Aunque no todos los artículos aportan este dato. Las recidivas loco-regionales se aportan en menos ocasiones.

La supervivencia a los 5 años es muy variable del 88% al 40% aunque no todos los estudios aportan este dato. Cuando se describe la causa de muerte y se diferencia entre casos con metástasis cervicales y casos sin metástasis se observa una importante disminución de la supervivencia a los 5 años en los casos con metástasis cervical.

Es coherente con lo descrito en la literatura¹³¹; porque la aparición de metástasis cervical tiene una influencia en la supervivencia de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello.

5.4 DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE.

Aunque la edad media es similar para ambos subtipos de tumores observamos que el carcinoma maxilar tiene predilección por pacientes de mayor edad, encontrándose el pico de mayor incidencia por encima de los 70 años. Mientras que en el carcinoma de lengua el pico de mayor incidencia se encuentre por debajo de los 60 años.

En el carcinoma maxilar afecta a un número similar de hombres y mujeres, mientras que el carcinoma de lengua tiene predilección por afectar a varones.

El carcinoma maxilar no tiene una clara predilección por pacientes fumadores que si se observa en el carcinoma de lengua.

Podríamos decir que el perfil típico de un paciente afectado por un carcinoma epidermoide de maxilar superior sería una mujer anciana, no fumadora, asintomática que ha sido diagnosticada por un médico generalista o el odontólogo por molestias inespecíficas en la cavidad oral.

El perfil típico del paciente afectado por un carcinoma epidermoide de lengua sería un paciente varón, fumador, con antecedentes cardiovasculares que acude por una lesión dolorosa en la lengua o una lesión que crece progresivamente sin mejorar.

Clásicamente se consideran factores de riesgo para la aparición de metástasis: unos márgenes de resección infiltrados por tumor, un grado de diferenciación bajo y la invasión en profundidad del tumor. También existen otros posibles factores de riesgo como hemos expuesto en el apartado de *Introducción*. El tabaco, la edad, el sexo, el tipo de lesión tumoral, localización tumoral, etc.

En este estudio hemos analizado estos parámetros que se encontraban en todos los informes. En 2 pacientes no existe la anatomía patológica definitiva. Estos 2 pacientes recibieron radioterapia como alternativa a la cirugía por decisión clínica del Comité de tumores y no se analizaron sus características histológicas.

Se desarrollaron una serie de tablas de contingencia para evaluar si existen diferencias entre una serie de variables y la aparición de metástasis cervicales. Las variables elegidas son teóricos factores de riesgo para la aparición de tumores:

Tamaño tumoral

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de metástasis cervicales entre los valores de la variable "tamaño tumoral" en el carcinoma maxilar. El 51.35% los tumores maxilares tenían un tamaño tumoral clínico de T1-T2. Este tamaño tumoral es de teórico bajo riesgo de metástasis cervicales⁹³. Se descartaron

algunos pacientes con tumores de tamaño T4 por no cumplir los criterios de selección que he establecido. Se excluyen los casos que afectan seno maxilar, fosa nasal, orbita, vestíbulo, labio, paladar blando y otras estructuras cercanas.

En la literatura existe mucha variabilidad en cuanto al tamaño tumoral de las series. Existen algunas en las que predominan los casos localmente avanzados y otras en las que es más numeroso el grupo de los tumores en estadios tempranos. La heterogeneidad es llamativa. Las cifras oscilan entre 20-90% de casos localmente avanzados.^{109,112.}

Este hecho puede influir en la incidencia de metástasis que he observado en la cohorte.

En nuestro estudio se observaron 14 casos de tumores de maxilar superior de tamaño T4c por diagnóstico clínico preoperatorio (37.84%). Cuando se analizaron los especímenes quirúrgicos se observó que el tamaño real era menor, clasificándose finalmente como T4 (T4p) solo 8 de estos 14 casos. (T4p: 22.85%). Esto nos indica que el diagnóstico clínico tiende a sobrevalorar la invasión del hueso y la infiltración en profundidad a tejidos adyacentes como el seno maxilar.

Los datos obtenidos en los tumores de maxilar superior obligan a reflexionar sobre la valoración del tamaño tumoral pre-quirúrgico.

Existen estudios que recomiendan el uso de otras pruebas complementarias (ecografía, ganglio centinela, PET o resonancia magnética). El TAC comete errores en el estadiaje N^{132.}

Los estudios radiográficos con resonancia magnética pueden estar indicados para delimitar mejor el tumor cuando existen dudas sobre la invasión ósea y la afectación de partes blandas.

El tamaño tumoral clínico en los tumores de lengua es preferentemente pequeño. Existe un 78.38% de tumores T1-T2 y sólo un caso era T4. En este caso la selección ha sido aleatoria. El hecho de que existan una preeminencia de tumores pequeños puede deberse a una mejora en la educación sanitaria de los pacientes y efectivos programas detección precoz entre médicos y odontólogos. También puede deberse a un sesgo de selección, puede que la muestra elegida no sea representativa y que por azar se hayan seleccionado casos de pequeño tamaño. Aunque no parece probable ya que un tumor T2 de lengua es el más frecuente y puede alcanzar fácilmente un tamaño de 3.5 cm lo cual es muy evidente en la boca del paciente y al ser sintomático es raro que pase desapercibido a médico y paciente. Cuando existe un estadio muy avanzado provocaría anquiloglosía, dificultad para la deglución y el habla. Cuando se analizaron los especímenes quirúrgicos se confirma una predilección de los tumores T2 y se confirma que sólo existe un caso T4.

Otros estudios si han asociado y confirmado mediante análisis estadístico que existe mayor aparición de metástasis cervicales dependiendo del tamaño tumoral. A mayor tamaño tumoral mayor porcentaje de metástasis cervicales. Morris ⁹⁹ y Zhang ¹⁰² encuentran

diferencias significativas según el tamaño tumoral. Sobre todo en tumores grandes T4.

Cuando se analizó el tamaño tumoral en el carcinoma de lengua, se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tumores pequeños (T1-T2) y el de tumores grandes (T3-T4) respecto a la aparición de metástasis. Existe evidencia para rechazar la hipótesis nula con un valor $p < 0.007$. Parece que en los tumores más grandes es más fácil encontrar metástasis cervicales. De los 7 casos del grupo T3-T4; 6 casos fueron N+.

En el grupo T1-T2 existe una proporción de $8/30 = 0.26$ mientras que en el grupo T3-T4 existe una proporción de $6/7 = 0.86$.

Este resultado es congruente con el conocimiento actual y los datos de estudios similares de la literatura⁴⁹.

El factor aislado más importante que influye en los resultados a largo plazo es el estadio de la enfermedad en el momento del tratamiento. Los tumores en estadios tempranos tienen resultados favorables⁵⁰. El tamaño tumoral (T) tiene una influencia muy importante en el estadio tumoral.

Podemos afirmar que la clasificación TNM es el "patrón oro". Su utilidad y validez es indudable, pero en los últimos años han surgido nuevas situaciones a las que la comunidad científica intenta adaptarse. El sistema TNM es muy dependiente de la progresión temporal del tumor,

la precisión del pronóstico se ha visto alterada por el aumento del número de casos diagnosticados en estadios iniciales de la enfermedad gracias a los programas de "screening" y las mejoras a nivel diagnóstico. Además, el sistema no tiene en cuenta el uso de nuevas terapias (hormonales, monoclonales, etc) que modifican claramente la supervivencia. También resulta difícil añadir al sistema la información proporcionada por los nuevos marcadores biológicos¹³³, que cobran cada vez más importancia en la oncología actual.

Eley et al¹³⁴ demostró en tumores de mandíbula que el volumen tumoral analizado por resonancia magnética es un mejor predictor del pronóstico y de la supervivencia libre de enfermedad que la invasión ósea que diagnosticaríamos por TC. Aunque el estudio es para tumores de encía mandibular, da una idea de la necesidad de complementar con otras clasificaciones a la clásica TNM.

Autores japoneses han demostrado la validez de nuevas clasificaciones con sendos estudios.

Araki et al ¹³⁵ creó una clasificación basada en los hallazgos del TC para evaluar la invasión ósea y del seno maxilar. Zwetyenga et al ¹³⁶ en su estudio de 2006 aplica esta clasificación a su serie de tumores de maxilar superior.

Araki¹³⁵ comenta que la destrucción del suelo del seno maxilar no siempre indica invasión de la mucosa del seno y que pueden existir masas

benignas ocupando el seno en continuidad con el tumor que nos lleven a confusión. Por tanto recomienda realizar resonancia magnética en casos de dudas y considera que la tomografía posee una alta sensibilidad pero una baja especificidad. Estos datos son compatibles con mi estudio.

La clasificación que propone se divide en 4 grados:

- Grado 1: no erosión ósea
- Grado 2: destrucción limitada al alveolo maxilar o al paladar sin afectar fosas nasales ni seno maxilar.
- Grado 3: perforación de suelo del seno maxilar o de la fosa nasal
- Grado 4: destrucción ósea que se extiende a una o más paredes del seno maxilar lateral, medial o posterior.

En mi estudio no pude aplicar esta clasificación porque los informes radiológicos no especificaban ni comentaban los hallazgos en estos términos.

Sasaki et al¹³⁷ ha propuesto una clasificación complementaria a la TNM para clasificar a los tumores de encía maxilar. La clasificación que propone se llama SNF (sinus and nasal floor) y considera los mismos criterios que la TNM para los estadios T1, T2 y T3 pero se modifican los criterios para considerar los tumores T4. Solo considera T4 a los tumores que invaden la fosa nasal y el seno maxilar o que invaden otras

estructuras y partes blandas. La erosión o infiltración del hueso maxilar aislada la consideran T3.

Este autor cree que aplicando esta clasificación podemos obtener una evaluación más exacta y que tenga una mejor correlación con la supervivencia. Al usar la clasificación TNM obtiene unas diferencias entre T1-T2-T3 y T4 no estadísticamente significativas pero cuando aplica la clasificación SNF si existen diferencias estadísticamente significativas y se observa que a mayor estadio menor supervivencia los 5 años.

Yokoo et al¹³⁸ clasificó a sus pacientes utilizando la ya mencionada SNF (sinus and nasal floor) y con la JSHNC (Japan Society Head and Neck Cancer) y las comparó con el TNM de la UICC. Concluye lo mismo que Sasaki, que la clasificación SNF es la que mejor clasifica a los pacientes T4. La clasificación de la Sociedad Japonesa considera T4 sólo si el tumor infiltra más allá del proceso alveolar o existe infiltración evidente de la medular ósea.

En mi caso tampoco he podido aplicar esta clasificación ya que los casos con invasión de la fosa nasal y el seno maxilar están excluidos. Pero opino que sería interesante incorporar esta clasificación a nuestros estándares cuando evaluemos a los pacientes con tumores de maxilar.

La clasificación TNM tampoco aborda aspectos histológicos que están cobrando importancia en los últimos tiempos.

Localización tumoral

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes valores de la variable localización. (reborde alveolar, paladar; $p < 0.63$). Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes valores de la variable localización en el carcinoma de lengua.

La localización más frecuente del cáncer de lengua fue el borde lateral de la lengua. Este dato coincide con lo publicado en la literatura y el conocimiento actual sobre la materia⁵⁰.

Según Lin ¹⁰³, los tumores de reborde alveolar y paladar duro se comportan de manera similar respecto a las metástasis cervicales. La prevalencia de metástasis cervicales no es significativamente diferente en reborde maxilar 12.2% y paladar duro 18.5% ($p = 0.181$). Además el estadio N al inicio es parecido también. .

Por lo tanto nuestros resultados concuerdan por lo encontrado por Lin et al ¹⁰³.

Género

Cuando evaluamos la variable "genero" no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero si una tendencia. Nuestro límite para considerar significativo un resultado lo hemos

marcado en $p < 0.05$. Observamos una tendencia estadística ya que obtenemos una $p < 0.09$. Probablemente aumentando el tamaño de la muestra podría disminuir el valor de la p por debajo de 0.05. Lo que significa que puede haber diferencias en cuanto a la aparición de metástasis dependiendo del sexo. En este caso habría una tendencia que de confirmarse en otros estudios determinaría una mayor aparición de metástasis cervical en las mujeres.

Eskander et al⁹⁵ considera que es un tumor más común en mujeres que otros tumores de la cavidad oral aunque no llega a superar al género masculino (ratio mujer: hombre = 0.79). Este dato no es uniforme ya que otros estudios encuentran mayor preponderancia del género masculino. Quan Li et al⁹⁶ haya un 30% son mujeres y un 70% hombres (con un ratio mujer/ hombre: 0.43).

El ratio mujer: hombre de nuestro estudio para los tumores maxilares es de 1.05. Existe un porcentaje muy parecido de mujeres que de hombres lo que indica que en este tumor existe mayor incidencia de mujeres que en otros de la cavidad oral. Este dato concuerda con algunos estudios de la literatura, como el trabajo de Beltramini et al⁹³ (ratio mujer: hombre = 1.09) que está realizado en un país de nuestro entorno como es Italia.

En el carcinoma de lengua el ratio mujer: hombre es 0.6. Existe un mayor porcentaje de hombres, lo que indica una mayor incidencia de este tumor en hombres. Este dato concuerda con lo conocido hasta el

momento respecto al cáncer de lengua. Aunque en estudios recientes en EEUU se está observando un incremento de casos en mujeres menores de 50 años caucásicas⁵⁰.

Cuando evaluamos la variable "genero" no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la aparición de metástasis.

Edad

En el carcinoma maxilar la edad media es de 69 años. Esta dentro del rango de edad de 56 a 71 años encontrado en estudios previos sobre esta temática⁹⁵. En países como la India o Sri-Lanka la edad media es menor, en torno a 50 años¹³⁹.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se valoró su influencia en la presencia o no de metástasis cervicales.

En los estudios que lo han analizado tampoco han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Las edades en los pacientes que padecen metástasis cervicales son parecidas a los pacientes que no sufren patología cervical.

Yang et al¹⁰¹ no encuentra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.682$), y Morris et al tampoco encuentra diferencias

entre los grupos de edad ni en el análisis univariante ni multivariante. ($p < 0.832$; univariante), ($p < 0.922$; multivariante). ⁹⁹

En el carcinoma de lengua la edad media fue de 67 años ligeramente inferior a los casos de tumor maxilar. El rango de edad abarcaba de 51 a 89 años siendo algo más amplio en este caso.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se valoró su influencia en la presencia o no de metástasis cervicales.

Hábito tabáquico

Un 75% de pacientes con cáncer maxilar era no fumador en el momento del diagnóstico. Aun así el tabaco se ha relacionado con este tipo de tumores ^{140, 141}. La relación causa efecto entre tabaco, alcohol y el cáncer de maxilar superior no es tan fuerte como en otras localizaciones¹²⁵ y adquieren importancia otras causas como la irritación mecánica o química, traumatismos, mala higiene oral, prótesis mal ajustadas.

Morris et al⁹⁹ encuentra una tendencia estadística $p < 0.06$ en el análisis univariante que no se confirma en el análisis multivariante. Además el resultado es que existe mayor supervivencia a los 5 años libre de enfermedad cervical en los fumadores que en los no fumadores. Lo que no suele ser lo esperado. El tabaco se suele considerar un factor de riesgo no un factor protector.

Se observa mayor prevalencia del hábito tabáquico entre los pacientes que padecen carcinoma de lengua. Un 43% de los pacientes son fumadores activos y un 27% exfumadores.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se valoró su influencia en la presencia o no de metástasis cervicales.

Antecedentes previos

Los pacientes de la cohorte presentan como antecedentes previos más frecuentes patologías cardiovasculares, lo que es compatible con pacientes que fuman habitualmente. Aunque destaca un 21% de pacientes sin patologías previas.

Los pacientes de la cohorte de tumores de lengua también presentaban como antecedentes más frecuentes la patología cardiovascular, pero había un porcentaje menor de pacientes libres de patologías. Sólo un 13%. Lo que nos hace intuir que los pacientes con cáncer de lengua tienen mayor comorbilidad.

Alergias

Se observó un bajo porcentaje de pacientes alérgicos tanto en los tumores de lengua como en los de maxilar.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica más frecuente en el tumor maxilar fue molestias inespecíficas en el paladar o encía. En un 56% encontraremos una masa proliferativa que es recomendable biopsiar.

Clínicamente suele ser asintomático durante un periodo largo de tiempo¹²² diagnosticándose en fases avanzadas de la enfermedad y pudiendo invadir estructuras adyacentes como los senos paranasales, la cavidad nasal, la base de cráneo, la faringe o la órbita¹⁴².

Los tumores de nuestra serie suelen ser exofíticos y pueden crecer hasta dificultar la adaptación de la prótesis dental que use el paciente. También pueden ser ulcerados. Cuando invaden el periostio y el hueso subyacente pueden provocar, dolor, movilidad dental, infecciones y parestesias.

Un 19% de pacientes que padecían carcinoma epidermoide de reborde alveolar y paladar se presentaron sin sintomatología previa lo que nos obliga a estar alerta y quizás promover campañas entre los odontólogos y médicos de primaria para la detección precoz de este tipo de tumores.

Los pacientes con tumor de lengua en un 70% las lesiones tumorales eran ulcero-proliferativas. Este hecho que coincide con el conocimiento previo de este tumor. Sugiere que debemos estar alerta ante lesiones ulcerativas y realizar biopsias tempranas.

Para Kumar et al¹³⁹ existe un retraso en el diagnóstico de estos tumores es de 6-7 meses de media con un rango de 15 días a 48 meses. Los tumores ulcerados tienen mayor posibilidad de invadir el hueso subyacente y por lo tanto tienen un teórico peor pronóstico¹⁰⁰. La encía adherida y la mucosa del reborde alveolar están íntimamente relacionadas al hueso maxilar y tienen un espesor de unos 3mm. Los pacientes edéntulos que poseen una altura maxilar pequeña y una capa mucosa relativamente fina en el reborde alveolar (encía masticatoria) tienen mayor peligro de ver afectado su seno maxilar y la fosa nasal¹¹⁷. La mucosa del paladar se encuentra también muy adherida al hueso maxilar y debido al escaso espesor del hueso maxilar y la cercanía de fosa nasal y de los senos paranasales la invasión es habitual.

Se ha llegado a pensar ¹³⁰ que la extracción dental podría "sembrar" o diseminar el tumor en el alveolo permitiendo una afectación más rápida del hueso pero no se ha demostrado.

La manifestación clínica más frecuente en el carcinoma de lengua fue el dolor. Ningún paciente estaba asintomático en el momento del diagnóstico. Este hecho en teoría podría facilitar el diagnóstico precoz.

Existen variantes dentro de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello que por su diferente comportamiento biológico pueden influir en el pronóstico.

La variante papilar de carcinoma epidermoide de encía ¹⁴³ tiene mejor pronóstico y suele afectar a pacientes más ancianos. Se caracteriza por ser lesiones exofíticas leucoplásicas, eritroplásicas o mixtas que simulan lesiones benignas tipo papiloma y que normalmente suelen ser bien diferenciadas en cuanto al grado histológico y se ha asociado a la infección por HPV

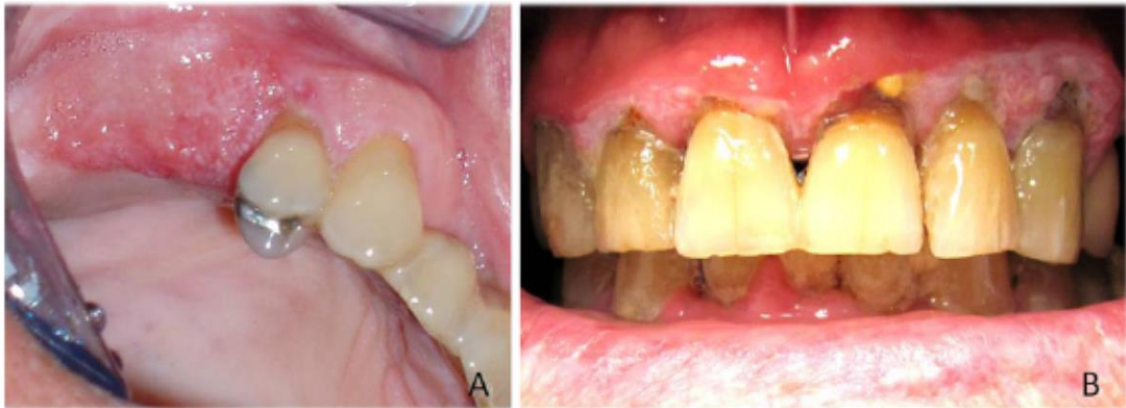


Figura.40 . Variante verrucosa de carcinoma epidermoide. Tomada de Fitzpatrick¹⁴³.

La variante verrucosa también es de buen pronóstico. Se caracteriza por escasas mitosis, infiltración de la submucosa y un infiltrado inflamatorio extenso, áreas focales de atipia celular y crecimiento lento.

Existen también otras variantes agresivas del carcinoma epidermoide¹⁴⁴ como son el carcinoma adenoescamoso , el carcinoma epidermoide basaloide , el carcinoma epidermoide fusiforme , carcinoma epidermoide de células pequeñas que tienen un peor pronóstico.

Este dato no fue analizado porque rara vez se reflejaba en los informes. Hay que tener en cuenta que son variantes raras.

Fecha de tratamiento

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la fecha en que fueron tratados los pacientes. Por tanto no podemos afirmar que existan diferencias en los pacientes tratados antes de 2001 y después de 2001.

En el carcinoma maxilar existe un equilibrio entre los casos tratados antes y después del año 2001. Un 49 y un 51% respectivamente.

Este dato no suele reflejarse en los estudios de la literatura, pero me parece interesante para reflejar posibles desequilibrios, observar si existe disminución o aumento de los casos a lo largo de los años y para realizar comparaciones respecto a la aparición de metástasis o la supervivencia de los pacientes.

En el carcinoma de lengua, la distribución de pacientes antes y después del año 2001 está equilibrada. 46% antes de 2001 y 54% después. Ocurre lo mismo que en el carcinoma maxilar por lo que no podemos deducir que haya existido un incremento ni descenso. En el futuro se teme un aumento de la incidencia por el envejecimiento de la población y la incorporación de la mujer al hábito tabáquico y enólico que precisarían un estudio concreto dirigido a investigar este aspecto.

Resección tumoral

En los tumores maxilares, el manejo inicial del tumor primario y del cuello fue en el 94 % de los casos quirúrgico en los tumores maxilares. Sólo 2 casos recibieron radioterapia. Este hecho coincide con los estudios previos, en la mayoría el tratamiento de elección es quirúrgico. En algunos casos es un requisito como criterio de selección para ser incluido en dichos estudios. Menos de un 15% precisaron una maxilectomía total. La mayoría fueron hemimaxilectomías o maxilectomías parciales. Esto puede deberse a que existían pocos tumores T4 en la cohorte.

Un caso se consideró inoperable por la comorbilidad del paciente o las características del tumor. En otra circunstancia el propio paciente prefiere un abordaje no quirúrgico para evitar las secuelas estéticas y funcionales del tratamiento ablativo. Pero fueron casos tratados con intención curativa.

El 100% de los casos de carcinoma lingual se trataron quirúrgicamente. Posteriormente recibieron tratamiento adyuvante un 40%. Un porcentaje casi idéntico que en los tumores de maxila.

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento estándar del cáncer lingual⁵⁰. En casos de tumores pequeños se han descrito buenos resultados con braquiterapia y se recomienda en las guías clínicas de tratamiento del cáncer oral. La quimioradioterapia se reserva para casos inoperables, irresecables o que el paciente se niegue a la mutilación que

supone el tratamiento quirúrgico. Al tratarse en su mayoría de tumores pequeños predominaban las glosectomías parciales seguidas de las hemiglosectomías.

Complicaciones postquirúrgicas.

El 48% de los pacientes con cáncer maxilar no tuvo complicaciones postquirúrgicas. Siendo las complicaciones más frecuentes los hematomas, seromas y las comunicaciones orosinusales.

En el caso del tumor de lengua el porcentaje de pacientes sin complicaciones postquirúrgicas desciende a 32.43%. Las complicaciones más frecuentes fueron infección de la herida quirúrgica y complicaciones médicas (insuficiencia respiratoria, descompensación diabética, fiebre, crisis hipertensivas, etc).

Los estudios revisados no suelen comentar las complicaciones postquirúrgicas.

Reconstrucción

En los casos de carcinoma maxilar, la reconstrucción del defecto tumoral fue preferentemente mediante el colgajo temporal (68%). En torno a 1/3 de los pacientes se reconstruyeron con colgajos locales y sólo un caso preciso reconstrucción microquirúrgica.

Esto puede ser debido a que los defectos no eran masivos y en gran parte ocupaban la infraestructura maxilar.

Kermer et al ¹⁰⁵ recomienda en defectos pequeños realizar colgajos locales como la bola de Bichat, en defectos medianos el colgajo temporal y en defectos grandes colgajos microquirúrgicos con o sin componente óseo. La reconstrucción del tercio medio facial es un reto para cualquier equipo quirúrgico. Los defectos son muy visibles e influyen en la función respiratoria, masticatoria e incluso visual.

Mücke et al ¹⁴⁵ encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes de su serie dependiendo del tipo de reconstrucción realizada (local vs microquirúrgica) en el análisis univariante y multivariante que realizó.

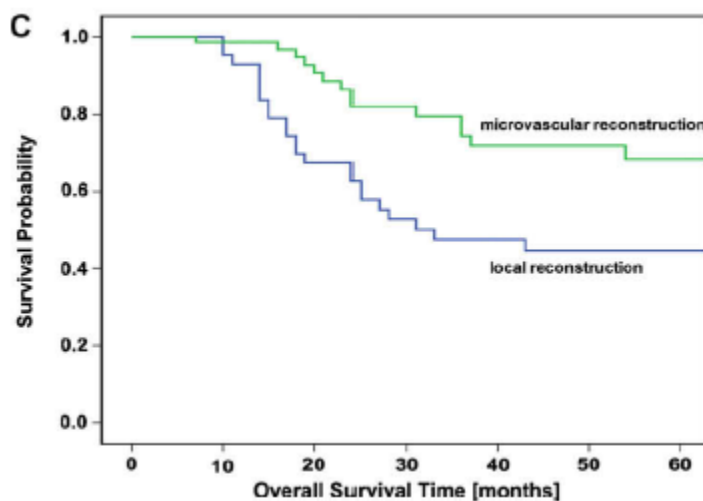


Figura. 41. Curva de supervivencia a 5 años dependiendo del tipo de reconstrucción. Tomado de Mücke.¹⁴⁵ C) Diferencia en la supervivencia global entre los pacientes en los que se ha realizado una reconstrucción local y microvascular.

Estas diferencias en la supervivencia global pueden deberse a que cuando se realiza una reconstrucción con colgajos locales o regionales estamos limitados por el tamaño del colgajo que podemos elevar, por el arco de rotación y la distancia al defecto. Por lo que se tiende a ser

menos radical o a preocuparnos demasiado de cómo cerraremos el defecto. Mientras que cuando realizamos una reconstrucción microquirúrgica, normalmente disponemos de más tejido donante y podemos colocarlo con una geometría más apropiada.

Por otra parte, si el análisis de la muestra nos ofrece un resultado de márgenes libres en un caso reconstruido con colgajos locales y un caso con reconstrucción microquirúrgica estas diferencias no deberían deberse a la radicalidad de la resección. En el caso de la serie de Mücke et al ¹⁴⁵ todos los casos eran T4 lo que provoca un sesgo de selección. Se trata de tumores muy grandes que no son los más frecuentes.

En nuestro estudio existe un ligero predominio de T1-T2 como ya hemos comentado. Sólo 1 caso precisó reconstrucción microquirúrgica. No hemos podido realizar una comparación entre ambos tipos de reparación del defecto quirúrgico.

Existen numerosos sistemas de clasificación para definir cuál es la reconstrucción más adecuada dependiendo del defecto maxilar.

Las más populares son la de Brown et al en 1996 (reeditada en 2000)¹⁴⁶, Cordeiro en 2000 ¹⁴⁷ y Okay en 2001¹⁴⁸.

Clasificación de Brown¹⁴⁶.

Brown divide el defecto en 2 componentes: uno horizontal y otro vertical

- Componente horizontal:
 - A: alveolo o paladar duro unilateral. Igual o menos de la mitad del maxilar sin afectar a septum nasal ni que cruce la línea media.
 - B: alveolo o paladar duro bilateral, incluida el septum nasal o que cruce la línea media.
 - C: resección del paladar y el reborde alveolar completo.
- Componente vertical
 - Clase 1: defectos que afectan a paladar duro únicamente o defectos maxilares que no produzcan fistula orosinusal.
 - Clase 2: maxilectomía baja. Incluye seno maxilar y fosas nasales
 - Clase 3: maxilectomia alta. Afecta seno maxilar, suelo de orbita y fosa nasal con o sin afectación de la base de cráneo.
 - Clase 4: maxilectomía radical. Incluye exanteración orbitaria

Tabla 66. Clasificación de Cordeiro¹⁴⁷

	Maxilectomia	Defecto	Reconstrucción quirurgica	Obturador
Tipo I	Limitada	Limitado	Colgajo radial o/y injerto óseo	
Tipo IIA	Subtotal	Afectación de maxilar y paladar	Colgajo osteocutaneo libre o Colgajo radial	Injerto + obturador
Tipo IIIA	Total	Sin afectación orbitaria	Injerto óseo + colgajo libre	
Tipo IIIB	Total	Con afectación orbitaria	Colgajo mayor abdomen	Recto del
Tipo IV	Radical	Orbitomaxilectomia	Colgajo mayor abdomen	Recto del

Tabla 67. Clasificación de defectos quirúrgicos de Okay¹⁴⁸.

Clasificación	Anatomía	Reconstrucción quirurgica	Reconstrucción protesica
Ia	Afecta paladar duro	Injerto o colgajo de partes blandas	Obturador maxilar
Ib	Afecta reborde alveolar de forma parcial premaxila o maxilar posterior.	Injerto o colgajo de partes blandas	Obturador maxilar
II	Afecta reborde alveolar y <50% del paladar	Colgajo libre vascularizado	Obturador maxilar
III	Afecta reborde alveolar y > 50% del paladar	Colgajo libre vascularizado	Prótesis implanto-soportada.

Tanto Okay, como Brown ven en el obturador una alternativa a la reconstrucción quirúrgica de defecto tumoral. Sus ventajas son disminuir la duración de la intervención, reducir la estancia hospitalaria y un teórico mejor control de las posibles recidivas del tumor.

Nuestro grupo, dirigido por el Dr. Navarro Vila, prefiere evitar siempre que sea posible las reconstrucciones protésicas tipo obturador. Pensamos que la reconstrucción quirúrgica es más beneficiosa para el

paciente. Conseguimos aislar las fosas nasales y senos de la cavidad oral. El paciente obtiene una mejora en la funcionalidad pudiendo comer y hablar con menos impedimentos desde nuestro punto de vista.

Mücke et al¹⁴⁵ opina también que los defectos maxilares no se reconstruyen adecuadamente con prótesis obturadoras, sobre todo si está afectado el hueso malar. Estas prótesis pierden adaptación con el tiempo, generan una fistula oro-sinusal crónica y requieren de un mantenimiento.

Además en España es difícil contar con prostodoncistas que trabajen integrados en el equipo quirúrgico de los hospitales públicos y con un laboratorio especializado que realice prótesis ad hoc.

Por otro lado la reconstrucción con implantes osteointegrados y prótesis dentales fijas implanto-soportadas nos parece una excelente opción que puede realizarse en un primer momento o cuando el paciente ha concluido el periodo de seguimiento.

Los implantes pterigoideos y cigomáticos pueden jugar un papel importante. En pacientes reconstruidos con colgajos de partes blandas es un método fiable para reconstruir la infraestructura maxilar con una prótesis que se soporte en estos implantes. En varios de los pacientes de la cohorte realizamos con éxito este tipo de reconstrucción.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, los informes quirúrgicos no seguían un criterio estandarizado y no reflejaban estas clasificaciones constantemente en su descripción.

El tipo de reconstrucciones utilizado por nuestro grupo no coincide en todos los casos con lo comentado en estas clasificaciones de defectos y reconstrucción del tercio medio. Pero la razón es que se usan en todo tipo de tumores del tercio medio: tumores primarios del seno maxilar, de la fosa nasal, tumores orbitarios, sarcomas, tumores de glándulas salivales, cutáneos masivos, tumores benignos de agresividad local como el ameloblastoma, etc...

Nuestros criterios se asemejan más a los criterios de la clasificación de Cordeiro.

En los últimos 5 años el panorama de la reconstrucción del tercio medio está cambiando debido a los avances tecnológicos y a la mayor experiencia de los equipos quirúrgicos en colgajos libres. La mayor destreza de los cirujanos en el uso de colgajos libres permite que se atrevan con la realización de 2 colgajos libres simultáneos¹⁴⁹. Uno que reconstruya el componente de partes blandas y otro que reconstruya el componente óseo. La planificación pre-quirúrgica por ordenador permite realizar una reconstrucción a medida del defecto y diseñar material que se adapte a cada necesidad, la navegación intraoperatoria nos guía en la colocación de esos implantes y del tejido que queremos transferir¹⁵⁰.

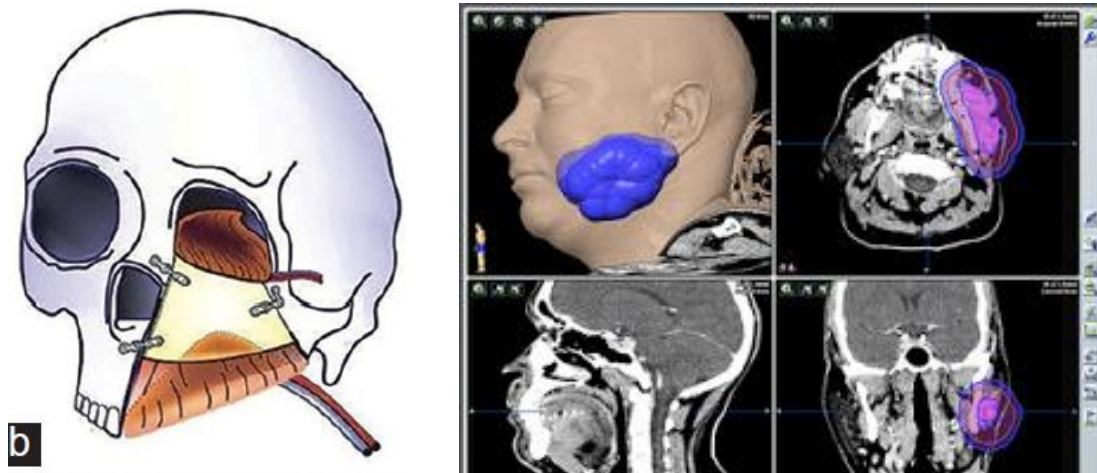


Figura 42. A la izquierda (Colgajo doble), a la derecha (Planificación virtual prequirúrgica).

Para reconstruir la lengua la mayoría de la serie son colgajos radiales. El colgajo radial ha sido el “gold standar” de la reconstrucción lingual por sus características. Es posible elevarlo al mismo tiempo que se realiza la cirugía oncológica, aporta buen volumen, es pliable y se adapta muy bien a la zona del suelo de boca y lengua. Tiene inconvenientes: requiere mayor tiempo quirúrgico que los colgajos locales, precisa buen estado de los vasos receptores y sobre todo provoca cierta morbilidad de la zona donante.

Por ello en los últimos años existen 2 tendencias:

- o Volver a utilizar colgajos regionales como el colgajo submental en pacientes que no pueden ser sometidos a procedimientos micro-quirúrgicos.

- o Realizar colgajos de arterias perforantes como el colgajo anterolateral de muslo (ALT). Cuya principal ventaja es generar menor morbilidad en la zona donante.

Márgenes de resección

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable "márgenes de resección" y la aparición de metástasis cervicales.

Morris et al⁹⁹ tampoco encuentra diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0.115$) aunque si una tendencia estadística en el análisis univariante. No se confirma en el análisis multivariante ($p < 0.295$).

En un 81 % los tumores maxilares de nuestra serie, tenían márgenes libres. En un 10% los márgenes estaban cercanos y sólo en 1 caso encontrábamos márgenes afectados.

En los tumores de lengua encontramos un 78% de márgenes libres y un 18% de márgenes cercanos. Este resultado puede deberse a:

- Conocemos la agresividad local del tumor maxilar y deseamos ser agresivos en la resección.
- Es difícil distinguir el tejido sano del tumoral en la zona interna de la lengua (borde profundo) a no ser que muestre alguna característica muy distintiva como induración, distinta coloración, friabilidad, exudación o necrosis.

Se han resecado los tumores con los márgenes estándar de 1 – 1.5 cm.

Existe controversia en torno a la importancia de los márgenes de resección afectos o cercanos. Wang et al¹⁰⁰ encuentra diferencias entre el grupo con márgenes libres y con márgenes afectos o cercanos pero no diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.123$). Binhamed et al¹⁰⁷ opina que la existencia de márgenes afectos no empeora el pronóstico significativamente.

Por el contrario Meng et al⁹⁸, si encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con márgenes afectos y los que se ha resecado su tumor con márgenes libres ($p < 0.03$).

Brown et al⁸⁸ también encuentra diferencias estadísticamente significativas. Comparó el carcinoma escamoso de maxilar superior con otras localizaciones de la cavidad oral y encuentra diferencias estadísticamente significativas cuando comparó la afectación de los márgenes. Se encuentra mayor afectación de los márgenes en los tumores de maxilar ($p < 0.01$).

En nuestro estudio el porcentaje de recidivas locales no creo que se deba a los márgenes de resección, ya que estos estuvieron libres en la mayoría de los casos.

Existen escasos datos para saber exactamente a qué se debe este hecho. Podemos construir hipótesis sobre las causas: una mayor agresividad del tumor o que existan focos secundarios como en el fenómeno de "cancerización de campo". Este concepto ya lo hemos comentado previamente.

Para investigar estas causas con rigor científico creo que se necesitarían otros estudios dirigidos.

Profundidad de infiltración tumoral

La invasión en profundidad del epitelio y sobre todo la afectación ósea están considerados un factor de riesgo para la aparición de metástasis cervicales.

El 48% de los tumores maxilares infiltraban la submucosa y alcanzaban la lámina propia sin sobrepasarla. Un 21% infiltraba el hueso maxilar. La mayoría de los tumores se habían resecado con márgenes libres de tumor (81%). Sólo un caso tenía los márgenes afectados y 4 casos tenían márgenes cercanos (a menos de 5 mm). En nuestra serie existe un número bajo de pacientes con márgenes afectados tras la resección tumoral lo que podría hacer disminuir el número de metástasis, aunque no observamos que disminuyan el número de recidivas locales.

En un 48% de los tumores de lengua infiltraban la musculatura. Este resultado puede explicarse porque es complicado distinguir el tejido muscular enfermo durante la cirugía.

Nuestros resultados pueden deberse a que en la cohorte existen pocos casos con invasión ósea. La invasión del seno maxilar o la fosa nasal son criterios de exclusión y un tumor que invada el hueso es muy fácil que invada estas estructuras. Existe por tanto un sesgo de selección. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable profundidad de infiltración.

Morris et al⁹⁹ tampoco encuentra diferencias estadísticamente significativas. En su estudio hace 2 grupos invasión < 5 mm y > 5 mm. ($p < 0.403$).

En la literatura también se ha asociado la profundidad de invasión (en milímetros) con el pronóstico. Cuando el tumor infiltra más de 8 mm el tejido, la mortalidad, el riesgo de metástasis ocultas y la incidencia de metástasis linfáticas es más del doble³².

Como ya hemos comentado, la mucosa- submucosa del paladar y la encía están muy adheridos y en íntima relación al hueso por lo que en tumores de maxilar es fácil que el tumor alcance capas profundas.

Grado de diferenciación

En cuanto al grado de diferenciación la mayoría eran tumores maxilares eran bien o moderadamente diferenciados. (86%). Un grado de diferenciación bajo en general suele indicar un peor pronóstico. Un 89% de los tumores de lengua tenían un grado de diferenciación bien y

moderadamente diferenciado. Al igual que en el tumor maxilar sólo un porcentaje bajo de casos eran pobremente diferenciados.

Estos datos son similares a los encontrados en otros estudios. El 88% de los tumores de la serie de Lin CY et al¹²⁸ eran bien o moderadamente diferenciados.

Morris⁹⁹ y Wang¹⁰⁰ no encuentran que el grado histológico sea un factor clave. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable grado de diferenciación y la aparición de metástasis cervicales. Según Kruse¹¹⁹, a menor diferenciación mayor posibilidad de metástasis. En su estudio la mayoría de las metástasis cervicales aparecen en pacientes T1-T2-G2 (moderadamente diferenciados). Aunque tampoco encuentra diferencias estadísticas en su estudio que tiene un tamaño muestral muy pequeño.

Actualmente se están investigando otros factores que pueden influir más en el pronóstico pero que no se estudian de rutina. Estos nuevos parámetros son: el infiltrado inflamatorio peritumoral, el "tumor budding, la morfología o patrón de invasión y la invasión microscópica (perineural, perivascular y perilinfática)".

El "tumor budding" que podría traducirse por diseminación germinal o en brotes. Consiste en que el tumor se disemina en pequeños núcleos aislados de células o incluso se observan células aisladas invadiendo el tejido.

El patrón de invasión indica mayor agresividad local y está muy relacionado con el tumor "budding" y se clasifica en 5 patrones.

Los 3 primeros son de bajo riesgo. El patrón 4 es de moderado riesgo y el patrón 5 de alto riesgo.

- Patrón 1: frente uniforme bien delimitado
- Patrón 2: patrón en "forma de dedo" invadiendo el tejido y separando nidos y cordones.
- Patrón 3: pequeños grupos o cordones de células infiltrantes ($n > 15$)
- Patrón 4: disociación celular marcada y pequeños grupos de células aisladas ($n < 15$)
- Patrón 5: satélites de células dispersas separadas más de 1mm entre ellas y con tejido no fibrótico interpuesto.

Si se observa infiltrado peritumoral de linfocitos CD4+, CD8+ y natural killer se supone que se ha activado la respuesta inmune del organismo y que está combatiendo al tumor. Si la respuesta inmune es pobre el pronóstico es peor.

Branwein et al⁵³ demuestra en su estudio que estos parámetros se correlacionan mejor con la supervivencia libre de enfermedad y la probabilidad de recidiva que el margen de resección. Además usa la escala propuesta por Bryne et al¹⁵¹ en 1989 para valorar el riesgo (risk assessment for oral squamous carcinoma) que puntúa del 0-9 basándose

en los parámetros antes expuestos (patrón de invasión, la respuesta inmune y la infiltración perineural).

Tabla 68. Escala de riesgo histológico de Bryne¹⁵¹

Variable histológica	0	1	3
Invasión perineural	No	Nervios pequeños	Nervios grandes
Infiltración linfocítica en la interfase	Banda continua	Parches grandes	Parches pequeños o ausencia
Peor patrón de invasión	1, 2 o 3	4	5
Puntuación del riesgo	Riesgo de recurrencia local	Probabilidad de supervivencia global	Recomendaciones de tratamiento adyuvante
0	Baja	Buena	No beneficio de RT
1, 2	Intermedia	Intermedia	No beneficio de RT
3-9	Alta	Pobre	RT

RT: radioterapia

A partir de sumar 3 puntos existe un alto riesgo de recurrencia, la supervivencia desciende bruscamente y estos pacientes se benefician de tratamiento adyuvante con radioterapia.

Sólo he podido estudiar en esta investigación la invasión microscópica. El resto de parámetros no se encontraban en todos los registros y por lo tanto no se han podido analizar.

Invasión microscópica

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se evaluó la invasión microscópica.

Únicamente se observaba infiltración perineural en un paciente e infiltración perivascular en otro. En el carcinoma lingual se observa un porcentaje mayor de invasión perineural y perivascular del 27% lo que puede explicar el mayor número de metástasis.

Teóricamente, si existe este factor el tumor tiene mayor tendencia a las recidivas y a diseminarse con rapidez¹⁰¹.

La invasión microscópica es un factor de riesgo para la aparición de metástasis establecido en la mayoría de los tumores. En el carcinoma epidermoide de reborde alveolar y paladar superior no se ha podido demostrar estadísticamente aunque se sospecha que influye.

Recidivas

Existe discrepancia en cuanto a los porcentajes de recidivas en los diferentes estudios:

Una serie de estudios realizados en el Reino Unido comunican porcentajes menores que nuestro estudio. Dalal et al ¹¹⁰ comunica un 13% de recidivas locales muy por debajo de nuestra serie. Mourouzis et al ¹⁵²

comunica un 12% aunque se trata de un estudio de tamaño muestral muy pequeño 17 pacientes.

Brown et al⁸⁸ con una muestra mayor de 43 pacientes, comunica un porcentaje del 19% de recidivas locales.

Yang et al¹⁰¹, en su estudio de instituciones chinas comunica un porcentaje de un 15% su estudio de tamaño muestral considerable 67 pacientes.

Pero otros estudios comunican recidivas mayores: Wang et al¹⁰⁰ comunica un porcentaje por encima del nuestro. 47% de los pacientes. En una serie de 79 pacientes. En este caso se debió a que muchos casos tenían márgenes afectos y precisaron de una resección secundaria. (34%).

Simentel et al⁸⁷ ha comunicado un porcentaje de recidivas locales del 29.2%. Una de las zonas más afectadas por las recidivas es el espacio pterigoideo que está situado muy cerca de la base del cráneo y complica mucho el abordaje por lo que es posible que el margen de resección no sea siempre el más adecuado.

Segundos tumores

Sólo en 4 casos de los tumores maxilares se observó la aparición de segundos tumores en la cavidad oral durante el seguimiento (4/37; 10.8%).

En los estudios evaluados no suele comentarse los segundos tumores de cavidad oral. Sobre todo se centran en comentar la aparición de recurrencias.

Los segundos tumores aparecieron en un 16% de los pacientes de carcinoma lingual que corresponde a 6 casos. La aparición de segundos tumores suele deberse sobre todo a una predisposición del paciente a padecer tumores en cavidad oral (defectos genéticos, alteraciones epigenéticas o reiteración de hábitos nocivos). El cáncer de lengua es un tumor típico de pacientes fumadores y bebedores. Además suelen tener una adicción bastante difícil de eliminar por lo que si continúan con estos hábitos pueden generar nuevos tumores en la cavidad oral o en otras localizaciones del tracto aerodigestivo superior (laringe, faringe). En ciertas zonas geográficas, como hemos comentado, existen hábitos asociados a mascar tabaco u otras plantas como la nuez del betel que incrementan las alteraciones de la mucosa oral o generan carcinomas.

Para explicar la aparición de segundos tumores existen 2 teorías líderes actualmente: la cancerización de campo y el origen clonal del 2º tumor.

- o La cancerización de campo es una hipótesis propuesta por Slaughter¹⁵³ en 1953. Supone que existen cambios genéticos en una zona amplia del epitelio. Estos cambios suelen ser: la inactivación de genes supresores de tumores (p53) o la sobreexpresión de genes pro-tumorales (oncogenes) que conducen a que sea fácil que las

células del epitelio muten en células displásicas o directamente generen un nuevo tumor.

- El origen clonal común del tumor es la otra hipótesis¹⁵⁴, que basándose en que es común encontrar en 2 tumores cercanos las mismas alteraciones genéticas, propone que los 2 tumores comparten un mismo origen en una "célula madre tumoral". Supone que aunque una de sus líneas clonales haya sido eliminada por cirugía u otros tratamientos, otra de sus líneas germinales ha conseguido evadirse y se desarrolla en un epitelio cercano.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Tamaño muestral:

Reconocemos que el tamaño muestral de nuestro estudio es pequeño pero se han seleccionado todos los casos disponibles que cumplían los criterios. Hay que tener en cuenta que el carcinoma epidermoide de reborde alveolar, encía maxilar y paladar duro es relativamente raro y suele tener un mal pronóstico¹⁰⁵.

Alrededor de un 5% de los tumores de la cavidad oral afectan al paladar duro y el reborde alveolar. El carcinoma epidermoide supone un 66% de estos tumores.

El cáncer de encía supone un 10% de los tumores malignos de cavidad oral y sólo 1/3 de ellos, afectan al maxilar superior. (3.33%).

El carcinoma epidermoide del paladar duro es un tumor poco frecuente ya que en esta localización son más frecuentes los tumores de glándulas salivales menores que también son raros (1:100.000 habitantes).

Búsqueda de casos:

Al tratarse de un estudio retrospectivo y no disponer de una base de datos unificada, la búsqueda en los diferentes archivos y documentos estuvo entorpecida por una deficiente codificación. Un gran número de casos codificados como tumores maxilares no lo eran.

Además la clasificación CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades), en sus últimas ediciones empieza a diferenciar las distintas áreas de la cavidad oral, pero previamente no lo hacía.

Estudio retrospectivo

Los estudios retrospectivos tienen una serie de limitaciones: con frecuencia están sujetos a sesgos, miden solo de manera indirecta el riesgo de la enfermedad, son inapropiados para medir variables intermedias o modificadas en el tiempo.

No sería el estudio ideal para evaluar las recurrencias cervicales.

Tampoco podemos elegir todos los datos que vamos a registrar.

Hubiera sido interesante realizar un análisis de los datos de enolismo, pero no fue posible por la inconsistencia en la recogida de este dato en las historias clínicas estudiadas. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de homogeneizar la recogida de datos en las historias dentro del equipo médico, lo que a mi juicio mejoraría la calidad de los estudios posteriores. Tampoco se han podido analizar la influencia de otros posibles factores de riesgo: traumas, prótesis dentales, etc. No se ha registrado adecuadamente en las historias clínicas y también debería ser un dato que deberíamos empezar a registrar de manera sistemática. Además sería interesante unificar criterios entre los distintos profesionales, tanto a nivel local, nacional e internacional.

Examen histológico:

Los informes no fueron realizados por el mismo patólogo, además los conceptos y técnicas de tinción se han ido modificando con los años. Si fuese un estudio prospectivo y controlado lo ideal sería evaluar estos aspectos y controlarlos al máximo, remitiendo las muestras para estudio anatomopatológico siempre al mismo patólogo y estandarizando las técnicas de estudio. En nuestro caso ha sido difícil controlarlo ya que los conceptos y técnicas histológicas han ido evolucionando.

No posibilidad de regresión logística ni análisis multivariante.

No disponemos de un tamaño muestral suficiente para hacer un análisis multivariante ni una regresión logística.

Meng et al con un número menor de tumores que en nuestro estudio $n = 33$ realiza una regresión logística de Cox, ya que lo realiza sumando los pacientes con invasión del paladar blando y sin afectación del paladar blando. ($n = 73$)

En nuestro caso hemos preferido ser más metodológicamente estrictos y no asociar tumores que pueden tener características diferentes que sean determinantes y den resultados espúreos o falacias.

Largo tiempo de reclutamiento:

Fenómeno de Will Rogers. Seguramente nuestro estudio ha sufrido este efecto porque el reclutamiento se ha alargado durante varios años coincidiendo con avances diagnósticos y terapéuticos.

Aunque cuando hemos analizado las diferencias entre los pacientes tratados antes de 2001 y después no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Dificultades para diseñar un estudio prospectivo o experimental

Sería necesario diseñar un estudio que aporte una mayor evidencia científica, manteniendo unos criterios éticos que lo hagan posible. Debería tratarse de un estudio prospectivo, pero esto se ve dificultado por la baja incidencia de este tipo de tumores.

Esto se podría solventar mediante el diseño de un estudio multicéntrico, pero antes se debería unificar los criterios de nomenclatura e indicaciones de vaciamiento cervical en este tipo de tumores. Hay que tener en cuenta que el tratamiento del cuello N0 genera aún mucha controversia en el cáncer oral en general, y en el epidermoide de maxilar en particular, ya que ha sido objeto de menos estudio.

Podrían unificarse los criterios para realizar vaciamiento cervical profiláctico y aplicarse en un estudio prospectivo multicentrico.

Posible sesgo de selección:

Inevitable al utilizar criterios de inclusión y exclusión. Se descartaron tumores de paladar blando, con afectación de seno maxilar y de otras histologías.

Todos los miembros de la población del estudio disfrutaban como en el resto de España de una sanidad gratuita y universal, por lo que no existe un sesgo de selección de población con capacidad de acudir a servicios sanitarios.

Aydil et al¹¹¹ opina que los tumores de paladar blando metastatizan con más frecuencia por la mayor vascularización de la zona y el rico sistema linfático del paladar y orofaringe.

Meng et al⁹⁸ estudio tumores del paladar duro con y sin afectación del paladar blando. En su serie los tumores con afectación del paladar blando no tenían mayor tendencia a diagnosticarse en un estadio más avanzado ni a tener un mayor porcentaje de márgenes afectados. Lo que si encuentra es un mayor porcentaje de invasión perineural, metástasis cervicales (15% vs 29%) y recurrencias. Por lo que piensa que el principal problema es la agresividad tumoral más que la dificultad quirúrgica. Los tumores de paladar blando son tumores de orofaringe y tiene un comportamiento similar a estos con mayor tendencia a la metástasis cervical incluso metástasis bilaterales por situarse en la línea media. En esta serie no encuentra diferencias estadísticamente significativas pero si

una tendencia estadística respecto a la mayor aparición de metástasis en los casos con invasión del paladar blando ($p < 0.1$).

Wang et al ¹⁰⁰ observa peor pronóstico en los tumores que afectan el paladar blando y piensa que es porque existe mayor frecuencia de afectación metastásica a distancia y regional. Una posible explicación que coincide con otros autores es que dispone de un drenaje linfático similar a la orofaringe.

Existe controversia en la literatura respecto a si existen diferencias en el comportamiento biológico entre los carcinomas epidermoides del maxilar superior que afectan al seno maxilar y los que no lo afectan.

La invasión del seno maxilar, del hueso maxilar o de estructuras adyacentes tiene una gran relevancia a la hora de planificar el tratamiento de estos pacientes ya que la invasión de estas estructuras obliga a resecciones mayores y reconstrucciones más complejas. Además puede hacer inviable conseguir márgenes libres en la resección tumoral sin causar graves secuelas¹³⁷.

En 1933 Ohngren sugirió que los tumores que afectaban a la zona posterior y superior del maxilar tenían un pronóstico pobre y en ocasiones los consideraba irresecables.¹⁵⁵ Ohngren propuso una línea imaginaria desde el canto medial al ángulo mandibular que divide el maxilar en una

zona posterosuperior (supraestructura) y una zona anteroinferior (infraestructura).

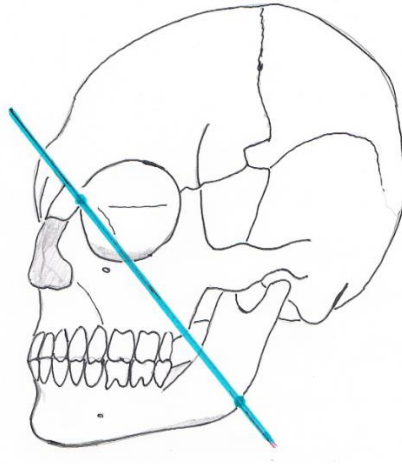


Figura 43. Plano de Ohngren.

Los tumores de la zona posterosuperior afectan al seno maxilar y sobre todo a su pared posterior cercana a zonas de difícil acceso quirúrgico (fosa pterigoidea y infratemporal).

Los principios de Ohngren continúan teniendo validez sobre todo cuando existen dificultades para reseca el tumor completamente.

Lederman clasifica el maxilar en 3 zonas basándose en las líneas de Sebileau:

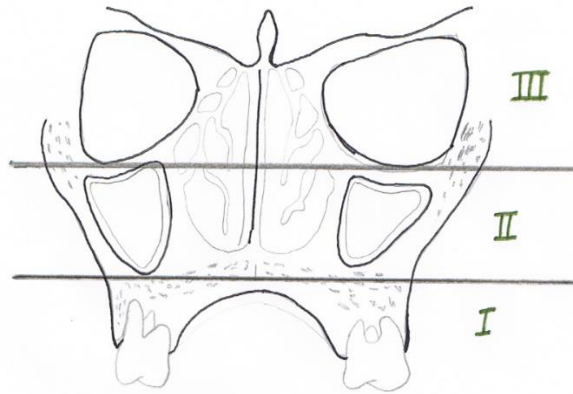


Figura 44. Clasificación de Lederman. Líneas de Seibileau. I. Infraestructura, II. Mesoestructura, III. Supraestructura.

- Supraestructura: afectaría a senos etmoidales, órbita, seno frontal y esfenoides
- Mesoestructura: afectaría a seno maxilar y fosa nasal
- Infraestructura: afectaría al proceso alveolar y paladar

La mayoría de los autores consideran la invasión del seno maxilar como un signo de mayor agresividad y que aumentan las posibilidades de que el tumor se extienda por vía linfática, local y sistémica. Por ello es un criterio de exclusión el padecer invasión del seno maxilar ^{93, 96, 99, 100}.

Bobinskas et al⁹⁷ opina por el contrario, que los tumores que afectan al seno maxilar no tienen peor pronóstico que los que no lo afectan. En su serie estudio tumores con y sin invasión de seno maxilar pero con un tamaño muestral y un diseño que hace aventurado deducir esa conclusión.

Búsqueda de artículos originales:

10 artículos de la revisión sistemática cumplían los criterios metodológicos que hemos impuesto. Los artículos seleccionados inicialmente fueron 60 por lo que no existe una abundante bibliografía sobre esta temática.

No posibilidad de meta-análisis.

Debido a la heterogeneidad de los estudios y que en su mayoría son series de casos con un bajo tamaño muestral sin ninguna medida de asociación o impacto.

VI.CONCLUSIONES

- 1) El riesgo global de metástasis cervicales en el carcinoma epidermoide de maxilar superior, en este estudio, supera el 15%. El riesgo de metástasis ocultas y recurrencias en el carcinoma epidermoide de maxilar superior, en este estudio, no supera el 15%. El carcinoma maxilar tiende a asociarse con un menor riesgo de metástasis cervicales respecto al carcinoma de lengua. Sería necesario confirmar esta tendencia continuando el estudio con un mayor tamaño muestral.

- 2) No se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años de ambos tumores. Aunque al analizar las curvas de Kaplan Meier y las tasas de letalidad destaca una alta proporción de muertes durante el primer año de seguimiento en el carcinoma de maxilar superior que no se observa en el carcinoma de lengua y que es estadísticamente significativa.

- 3) Existe una tendencia uniforme en la literatura a observar una alta incidencia global de metástasis cervicales en el carcinoma epidermoide de maxilar superior (reborde alveolar y paladar duro) por lo que los autores recomiendan realizar vaciamientos cervicales profilácticos en los casos NO clínicos de tumores con factores de riesgo, sobre todo cuando encontramos un gran tamaño tumoral.

- 4) No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al valorar la influencia de determinados factores de riesgo con la aparición de metástasis cervicales en el carcinoma escamoso de maxilar superior. Aunque existen tendencias que estaría indicado confirmar aumentando el tamaño muestral o modificando el diseño del estudio.

- 5) Los carcinomas epidermoides de lengua estudiados de tamaño T3 y T4 padecen un número significativamente mayor de metástasis cervicales que los casos T1 y T2, en este estudio. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al valorar la influencia en la aparición de metástasis cervicales de otros factores de riesgo estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Butterfield WC. Tumor treatment, 3000 B.C. *Surgery*. 1966; 60 (2):476-9.

2. Kardinal CG. An outline of the history of cancer. Part I. *Mo Med*. 1977; 74(12):662-6.

3. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, Fagan JJ, Pratt LW, Weir N, et al. An outline of the history of head and neck oncology. *Oral Oncol*. 2008; 44(1):2-9.

4. Onuigbo. Onuigbo WI. Historical data on the dynamics of lymphatic metastasis. *Oncology*. 1972;26(6):505-14.

5. Absolon KB, Rogers W, Aust JB. Some historical developments of the surgical therapy of tongue cancer from the seventeenth to the nineteenth century. *Am J Surg*. 1962; 104:686-91

6. Ferlito A, Rinaldo A. Osvaldo Suarez: often-forgotten father of functional neck dissection (in the non-Spanish-speaking literature). *Laryngoscope* 2004 ;114(7):1177-8

7. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH. Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1980; 140 (4):580-4.

8. Navarro-Vila C, Borja-Morant A, Cuesta M, Lopez de Atalaya FJ, Ignacio Salmeron J, Barrios JM. Aesthetic and functional reconstruction with the trapezius osseomyocutaneous flap and dental implants in oral cavity cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996; 24(6):322-9.

9. Dubernard JM, Devauchelle B. Face transplantation. *Lancet*. 2008; 372(9639):603-4.

10. Weissman I. Stem cell therapies could change medicine... if they get the chance. *Cell Stem Cell*. 2012; 10(6):663-5.

11. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008; 371(9625):1695-709.

12. Testut L, Jacob O. Tratado de anatomía topográfica con aplicaciones médicoquirúrgicas. Vol 1. 8ª ed. Barcelona: Salvat editores; 1939.

13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al.

Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54(1):8-29.

14. National Cancer Institute. Number of New Cases per 100,000 Persons by Race/Ethnicity & Sex¹⁸, Age-Adjusted: Oral Cavity and Pharynx

Cancer. 2007-2011 [Internet]. USA. *SEER research data*. Available from:

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>

15. International Agency for Research on Cancer. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet].

Ginebra: World Health Organization; 2012. Available from:

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

16. Garcia V, Bascones, A. Cáncer oral: Puesta al día. *Avances en*

Odontoestomatología [online]. 2009; 25 (5): 239-248.

17. World Health Organization. Global data on incidence of Oral

Cancer. [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2005. Available

from:http://www.who.int/oral_health/publications/oral_cancer_brochure.pdf?ua=1

18. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004 ; 96(2):99-106.

19. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988; 48(11):3282-7.

20. Guttikonda VR, Patil R, Kumar G. DNA damage in peripheral blood leukocytes in tobacco users. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014; 18 (Suppl 1):16-20.

21. Heit C, Dong H, Chen Y, Shah YM, Thompson DC, Vasiliou V. Transgenic mouse models for alcohol metabolism, toxicity, and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 815: 375-87.

22. Warnakulasuriya S. Areca nut use following migration and its consequences. *Addict Biol.* 2002; 7 (1):127-32.

23. Lopes CF, de Angelis BB, Prudente HM, de Souza BV, Cardoso SV, de Azambuja Ribeiro RI.. Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: recent advances and challenges. *Arch Oral Biol.* 2012; 57(8):1026-33.

24. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. *Br Dent J.* 2009; 207(10):471-5.
25. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(5):1126-34.
26. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2007; 29(8):779-92.
27. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Acosta G, et al. Maté consumption and risk of oral cancer: Case-control study in Uruguay. *Head Neck.* 2013; 35(8):1091-5.
28. Trizna Z, Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 1992; 25(5):1089-103.
29. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages. 20–44 years. *Cancer.* 2005; 103(9):1843-9.

30. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladström A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005; 125(12):1337-44.

31. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9475): 1927–33.

32. Thomas A, Miranda C, Dean A. Precáncer y cancer en el área maxilofacial: generalidades. Ganglio centinela. En: Lopez Davis.A, Martín Granizo R, editores. *Cirugia Oral y Maxilofacial*. 3a ed, Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 325-334.

33. Navarro Vila, C. Tratamiento multidisciplinario del carcinoma de cabeza y cuello en estadio avanzado. En: Navarro Vila, C, Ochandiano, S, García Marín, editores. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2a ed, Madrid: Aran; 2004. p. 1123-1133.

34. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(Suppl 2):1-26.

35. Edge, S., Byrd, D.R, Compton, C.C, Fritz, A.G, Greene, F.L, Trotti, A, editors. Lip and oral cavity. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7a ed, New York: Springer; 2010, p. 9-40.

36. Gődény M. Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. *Cancer Imaging*. 2014 ; 14(1):15.

37. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 ;140(12):1138-48.

38. Carvalho AL, Magrin J, Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Dis*. 2003; 9(3):112-8.

39. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shaha AR. The head and neck surgeon as oncologist. *Am J Otolaryngol*. 2006; 27(2):73-5.

40. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005;55 (2):117-34.
41. Ding M, Newman F, Raben D. New radiation therapy techniques for the treatment of head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005; 38 (2):371-95.
42. Atlan D, Hans S, Brasnu D, Housset M. Radioterapia externa de los cánceres de cabeza y cuello. *EMC – Otorrinolaringología*. 2005; 34 (1):1-7.
43. Cohen EE. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol*. 2004; 31 (6): 755-68.
44. Argiris A. Induction chemotherapy for head and neck cancer: will history repeat itself? *J Natl Compr Canc Netw*. 2005; 3(3): 393-403.
45. Karamouzis MV, Grandis JR, Argiris A. Therapies directed against epidermal growth factor receptor in aerodigestive carcinomas. *JAMA*. 2007 ; 298(1):70-82.

46. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 ; 349(22):2091-8.

47. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 ;350(19):1937-44.

48. Shojaku H, Takakura H, Tachino H, Fujisaka M, Watanabe Y, Tomizawa G, et al. Response to intra-arterial cisplatin and concurrent radiotherapy in a patient with primary mucosal malignant melanoma of the nasal cavity. *Head Neck*. 2013 ;35(4): 131-7.

49. Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res*. 2003;114:15-60.

50. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol*. 2009;45:394-401.

51. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck*. 2002; 24(2):198-206.

52. Huang TY, Hsu LP, Wen YH, Huang TT, Chou YF, Lee CF, et al. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol*. 2010; 46(1):49-55.

53. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(2):167-78.

54. Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol*. 2006; 24(17):2653-8.

55. Sepiashvili L, Bruce JP, Huang SH, O'Sullivan B, Liu FF, Kislinger T. Novel insights into head and neck cancer using next-generation "omic" technologies. *Cancer Res.* 2015;75(3):480-6.

56. Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2009 ;115(5):922-35.

57. Rouviere H, Delmas A. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. 11ª ed. Paris: Masson; 2005.

58. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(3):837-44.

59. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Monografía en Internet]. Definition of lymph node groups. Virginia; entnet.org. 2011. [cited 2014 Aug 2]. Available from: <http://www.entnet.org/sites/default/files/NeckDissectionPart2.pdf>.

60. Koch HF. Irregular cervical dissemination of tumours of the maxillo-facial region. *J Maxillofac Surg.* 1977 Sep; 5(3):159-63.

61. Rosón Gómez S, Sastre Pérez J. Disección cervical. En: Lopez Davis.A, Martín Granizo R, editores. Cirugía Oral y Maxilofacial. 3a ed, Madrid: Médica Panamericana, 2012. p. 515-528.

62. Umeda M, Minamikawa T, Komatsubara H, Ojima Y, Shibuya Y, Yokoo S, et al. En bloc resection of the primary tumour and cervical lymph nodes through the parapharyngeal space in patients with squamous cell carcinoma of the maxilla: a preliminary study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005 ; 43(1):17-22.

63. Liu W, Vivian CJ, Brinker AE, Hampton KR, Lianidou E, Welch DR. Microenvironmental Influences on Metastasis Suppressor Expression and Function during a Metastatic Cell's Journey. *Cancer Microenviron.* 2014; 7(3):117-31

64. Paes FM, Singer AD, Checkver AN, Palmquist RA, De La Vega G, Sidani C. Perineural spread in head and neck malignancies: clinical significance and evaluation with 18F-FDG PET/CT. *Radiographics.* 2013 ; 33(6):1717-36.

65. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 ; 47(1):5-9.

66. Byers RM, Newman R, Russell N, Yue A. Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer*. 1981; 47(9):2236-8.

67. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, et al.
Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma-- does it influence recurrence and survival? *Head Neck*. 2007; 29(1):3-11.

68. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol*. 2002; 38(1):3-5.

69. van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope*. 1996; 106(8):987-91.

70. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope*. 2003; 113(5):892-6.

71. Shiga K, Ogawa T, Sagai S, Kato K, Kobayashi T.. Management of the patients with early stage oral tongue cancers. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212(4):389-96.

72. McCammon S.D., Shah J.P. Radical neck dissection. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004; 15 (3): 152-159.

73. Baredes S, Cohen E. The role of neck dissection in cancer of the oral cavity. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004; 15(4): 264-268.

74. Paleri V, Kumar Subramaniam S, Oozeer N, Rees G, Krishnan S. Dissection of the submuscular recess (sublevel IIb) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract: prospective study and systematic review of the literature. *Head Neck*. 2008; 30(2):194-200.

75. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006; 28(10):896-901.

76. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997; 19(1):14-9.

77. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 37(3):205-9.

78. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck*. 1993; 15(4):308-12.

79. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Farias TP, Soares JR, Manfro G, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):460-5.

80. Navarro Vila C, Barrios Robredo JM, García Marín F, Escrig Teijeiro M.

Tratamiento multidisciplinario del cáncer de cabeza y cuello. En:

Navarro Vila, C, Ochandiano, S, García Marín, editores. *Cirugía Oral*. 1a

ed, Madrid: Aran; 2008. p. 567-577.

81. Nikolarakos D, Bell RB. Management of the node-

positive neck in oral cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;

20(3):499-511.

82. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a

management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head*

Neck Surg. 1994;120(7):699-702.

83. Pitman KT. Rationale for elective neck dissection. *Am J Otolaryngol*

2000; 21(1):31-7.

84. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, Pantvaidya GH, Chaukar

DA, Deshpande MS, et al. Elective neck dissection for

the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue:

need for a randomized controlled trial. *Head Neck*. 2009;31(5):618-24.

85. Cheng A, Schmidt BL. Management of the N0 neck in oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008 ;20(3):477-97.

86. Hamoir M, Schmitz S, Gregoire V. The role of neck dissection in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(4):611-24.

87. Simentel AA Jr, Johnson JT, Myers EN.

Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope.* 2006; 116 (9):1682-4.

88. Brown JS, Bekiroglu F, Shaw RJ, Woolgar JA, Rogers SN

Management of the neck and regional recurrence in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate compared with other sites in the oral cavity.

Head Neck. 2013;35(2):265-9.

89. Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2007 [Monografía en Internet]. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid 2007. Available from: <http://www.madrid.org>

90. Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2003[Monografía en Internet]. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid 2003. Available from: <http://www.madrid.org>

91. Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en material de información y documentación clínica. Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, Boletín Oficial del Estado, Nº 274 (15-10-2002).

92. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008).

93. Beltramini GA, Massarelli O, Demarchi M. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol.* 2012 ; 48 (2):97-101.

94. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg.* 1981; 67(2):177-87.

95. Eskander A Givi B, Gullane PJ, Irish J, Brown D, Gilbert RW, et al. Outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope*. 2013; 123(10):2453-8.
96. Li Q, Wu D, Liu WW, Li H, Liao WG, Zhang XR, et al. Survival impact of cervical metastasis in squamous cell carcinoma of hard palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 116(1):23-7.
97. Bobinskas AM, Wiesenfeld D, Chandu A. Influence of the site of origin on the outcome of squamous cell carcinoma of the maxilla-oral versus sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43(2):137-41.
98. Meng FY, Ko JY, Lou PJ, Wang CP, Yang TL, Chang CH, et al. The determining risk factors for treatment outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the hard palate. *Ann Surg Oncol*. 2012 ;19(6):2003-10.
99. Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck*. 2011;33(6):824-30.

100. Wang TC, Hua CH, Lin CC, Tsou YA, Tseng HC, Tsai MH. Risk factors affect the survival outcome of hard palatal and maxillary alveolus squamous cell carcinoma: 10-year review in a tertiary referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(1):11-7.
101. Yang Z, Deng R, Sun G, Huang X, Tang E. Cervical metastases from squamous cell carcinoma of hard palate and maxillary alveolus: a retrospective study of 10 years. *Head Neck.* 2014;36(7):969-75.
102. Zhang WB, Wang Y, Mao C, Guo CB, Yu GY, Peng X. Cervical metastasis of maxillary squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 ;44(3):285-91.
103. Lin HW, Bhattacharyya. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope.* 2009;119 (2) :312-5.
104. Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, Ghali GE, Lubek J, Ord R, et al. Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck.* 2011;33(11):1581-5.

105. Kermer C, Poeschl PW, Wutzl A, Schopper C, Klug C, Poeschl E. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(12):2449-53.

106. Nicolai G, Lorè B, Prucher G, De Marinis L, Calabrese L. Treatment of N in the upper maxillary tumors. *J Craniofac Surg.* 2010; 21(6):1798-800

107. Binahmed A, Nason RW, Hussain A, Abdoh AA, Sándor GK. Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(6):750-4.

108. Siriwardena BS, Rasnayaka RM, Masood Y, Masood M, Kumarasiri PV, Tilakaratne WM. Predictive model of oral cancer metastasis for different cancer sites and age groups. *J Investig Clin Dent.* 2015 Jan 9 [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573428>

109. Valentini V, Terenzi V, Battisti A, Cassoni A, Anelli A, Priore P, et al. Management of clinically negative neck in maxillary carcinoma. *J Craniofac Surg.* 2010; 21(3):759-62.

110. Dalal AJ, McLennan AS. Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 51(8):702-6.
111. Aydil U, Kızıl Y, Bakkal FK, Köybaşıoğlu A, Uslu S. Neoplasms of the hard palate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(3):619-26.
112. Poeschl PW, Seemann R, Czembirek C, Russmueller G, Sulzbacher I, Selzer E, et al. Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48:173–8.
113. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, Mac Donald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2 N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21:517–25.
114. Kligerman J, Lima R, Soares J, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1994;168: 391–4.

115. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sá G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125(1):23-9.

116. Lim YC, Lee JS, Koo BS, Kim SH, Kim YH, Choi EC. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope.* 2006 ;116(3):461-5.

117. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(7):1001-17.

118. Civantos FJ, Stoeckli SJ, Takes RP, Woolgar JA, de Bree R, Paleri V. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(6):839-44.

119. Kruse AL, Grätz KW. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 9 years. *Head Neck Oncol.* 2009;1:28

120. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol.* 2005 ;41(10):1034-43.

121. Coll-Anglada M, Acero-Sanz J, Thomas A, Ramírez-Varela S, Navarro-Vila C. Translocación del tercio medio facial en un paciente en edad infantil: Fijación con un nuevo sistema de placas y pines reabsorbibles. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2010; 32(4):165-171

122. Ramalingam B, Ebenezer V. Retrospective analysis of survival of patients with squamous cell carcinoma of the maxilla after primary resection and elective bilateral neck dissection: An institutional experience. *Ann Maxillofac Surg.* 2011;1(1):42-7.

123. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer.* 200;92(12):3012-29.

124. McMahon JD, Wong LS, Crowther J, Taylor WM, McManners J, Devine JC, et al Patterns of local recurrence after primary resection of cancers that arise in the sinonasal region and the maxillary alveolus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(5):389-93.

125. Myers EN. Maxilectomia inferior. En: Otorrinolaringología quirúrgica, Cirugía de cabeza y cuello. vol 1. Myers EN, editor. 2a ed, España: Elsevier Expert Consult; 2010, p. 205-216.

126. Pathak KA, Mathur N, Talole S, Deshpande MS, Chaturvedi P, Pai PS, et al. Squamous cell carcinoma of the superior gingival-buccal complex. *Oral Oncol*. 2007;43(8):774-9.

127. Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral Oncol*. 2001;37(6):493-7.

128. Lin CY, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Fan KH, et al. Primary tumor site as a predictor of treatment outcome for definitive radiotherapy of advanced-stage oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(4):1011-9

129. Janeway HH. The treatment of tumors of the superior maxilla. *Ann Surg.* 1918 ; 68(4):353-70.

130. Lubek J, El-Hakim M, Salama AR, Liu X, Ord RA. Gingival carcinoma: retrospective analysis of 72 patients and indications for elective neck dissection. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49(3):182-5.

131. de Bree R, Takes RP, Castelijns JA, Medina JE, Stoeckli SJ, Mancuso AA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014 Jun 21 [Epub ahead of print].

132. Castelijns JA, van den Brekel MW. Imaging of lymphadenopathy in the neck. *Eur Radiol.* 2002;12(4):727-38.

133. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1408-9.

134. Eley KA, Watt-Smith SR, Golding SJ. Magnetic resonance imaging-based tumor volume measurements predict outcome in patients with squamous cell carcinoma of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 ;115(2):255-62.

135. Araki K, Aiji E, Shimizu M, Kanda S, Ozeki S, Shinohara M, et al. Computed tomography of carcinoma of the upper gingiva and hard palate: correlation with the surgical and histopathological findings. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(3):177-82.

136. Zwetyenga N, Miquel L, Garuet A, Ricard AS, Majoufre-Lefebvre C, Demeaux H, et al. Treatment of squamous-cell carcinoma of the upper gum and the hard palate. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2006 ;107(2):80-5.

137. Sasaki T, Imai Y, Fujibayashi T. New proposal for T classification of gingival carcinomas arising in the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 ;33(4):349-52.

138. Yokoo S, Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Komori T. Evaluation of T-classifications of upper gingival and hard palate carcinomas--a proposition for new criterion of T4. *Oral Oncol.* 2002 ;38(4):378-82.

139. Kumar V, Sindhu VA, Rathanaswamy S, Jain J, Pogal JR, Akhtar N, et al. Cancers of upper gingivobuccal sulcus, hard palate and maxilla: A tertiary care centre study in North India. *Natl J Maxillofac Surg.* 2013 ;4(2):202-5.

140. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 2001;65(4):328-39.

141. Gupta PC, Ray CS. Tobacco, education & health. *Indian J Med Res.* 2007;126(4):289-99.

142. Hao SP, Chang CN, Hsu YS, Chuang HL. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Formos Med Assoc.* 2000 ;99(12):914-9.

143. Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2013;7(4):320-6.

144. Pathak J, Swain N, Patel S, Poonja L.

Histopathological variants of oral squamous cell carcinoma-institutional case reports. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014 ;18(1):143-5.

145. Mücke T, Loeffelbein DJ, Hohlweg-Majert B, Kesting MR, Wolff

KD, Hölzle F. Reconstruction of the maxilla and midface-- surgical management, outcome, and prognostic factors. *Oral Oncol.* 2009 ;45(12):1073-8.

146. Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification

for the maxillectomy defect. *Head Neck.* 2000 ;22(1):17-26.

147. Cordeiro PG, Santamaria E. A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. *Plast Reconstruct Surg* 2000;105(7):2331-46.

148. Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, Urken M. Prosthodontic

guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent.* 2001;86(4):352-63.

149. Wei FC, Yazar S, Lin CH, Cheng MH, Tsao CK, Chiang YC.

Double free flaps in head and neck reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2005 ;32(3):303-8.

150. Bell RB. Computer planning and intraoperative navigation in cranio-maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010; 22(1):135-56.

151. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 1989 ;18(8):432-7.

152. Mourouzis C, Pratt C, Brennan PA. Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate: is there a need for elective neck dissection? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(5):345-8.

153. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953; 6(5):963-8.

154. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res.* 1996;56(11):2484-7.

155. Arias BJ, Galeas FJ. Tumores de fosas y senos paranasales (I). En: Lopez Davis.A, Martín Granizo R, editores. *Cirugia Oral y Maxilofacial*. 3a ed, Madrid: Médica Panamericana, 2012. p. 325-334.