

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Importancia y relevancia clínico-patológica de la profundidad
de invasión tumoral en los estadios clínicos iniciales del
carcinoma epidermoide lingual**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ignacio Javier Navarro Cuéllar

Directores

**Carlos León Martín Pascual Navarro Vila
Carlos Navarro Cuéllar,**

Madrid

© Ignacio Javier Navarro Cuéllar, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Importancia y relevancia clínico-patológica de la profundidad de invasión tumoral en los estadios clínicos iniciales del carcinoma epidermoide lingual

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ignacio Javier Navarro Cuéllar

DIRECTORES

Profesor Dr. Carlos León Martín Pascual Navarro Vila

Profesor Dr, Carlos Navarro Cuéllar

Profesor Dr. Miguel Burgueño García

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía



**Importancia y relevancia clínico-patológica de la profundidad de
invasión tumoral en los estadios clínicos iniciales del carcinoma
epidermoide lingual**

TESIS DOCTORAL

Ignacio Javier Navarro Cuéllar

*A mis 3 "M": Mabel, Mabelita y María, por enseñarme
cada día el significado de la palabra aMor.*

*A mis hermanos Carlos y Álvaro, por su apoyo incondicional y espejo
donde mirarme para intentar cada día ser mejor padre.*

A mi padre, mi mejor maestro, pero, sobre todo, mi mejor amigo.

*A mi madre, por ser el mayor compendio de amor, decencia, honradez y
honestidad que conozco, siempre puestas a disposición de los demás.*

*Por último, a mi tío Damián y a mi abuelo Antonio,
este proyecto es más vuestro que mío.*

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a Francisco Forriol, Pepe Sanz y Roberto Sabrido su inmensa ayuda en mi desarrollo como médico y especialista.

A mis maestros de La Paz por todo lo que me enseñaron en mis años de residencia, sin duda, es una época de felicidad que jamás olvidaré.

Un agradecimiento especial para “el Tito”, “el Profe”, para José Luis Del Castillo, Javi Moro, Gastón DeMaría, Edurne Palacios y Rocío Sánchez, gracias por estar siempre ahí.

No puedo no solo no olvidarme si no ensalzar el más profundo afecto y gratitud hacia mi amigo Roberto Martín Sastre, por haberme dado la oportunidad y confianza de seguir desarrollándome como persona y cirujano en Toledo. Honorio, Roser, José Luis, GRACIAS por todo lo aprendido y vivido a vuestro lado.

A mis compañeros del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, liderados por el Dr. Salmerón. Este proyecto de Investigación está basado en vuestra inmensa experiencia con pacientes oncológicos. Gracias por hacerlo posible.

A todos los residentes del Servicio con los que he tenido la inmensa suerte de coincidir (Gema, Marta, Pablo, Samu, Elena, Edu, Raúl, Marc, Dafne, Alberto y Ángela). Sois la mayor motivación del día a día hospitalario.

A Samuel Espías y Francisco Alijo, gracias por el inmenso esfuerzo y horas en el laboratorio de Anatomía Patológica. Paco, gracias por las fotos histológicas. Sin vosotros, esta Tesis Doctoral no hubiera salido adelante.

A Isabel Herrera, gracias por tu ayuda, por las imágenes radiológicas y por aguantarnos cada vez que bajamos a Radiología.

Al Profesor Luis Álvarez-Sala Walther, por su tesón y empeño en que este proyecto culminase de la mejor manera posible. Muchísimas gracias por tu apoyo, por tus llamadas y por tu confianza.

A Gabriel Tera, por su amistad, cariño desinteresado, paciencia y por enseñarme la importancia de la tranquilidad en el quirófano.

A José Zamorano León, por su duro trabajo con la parte estadística y por sus consejos desinteresados, en la fase de Resultados.

A Paula Pinilla y Carmen Blasco, por toda la ayuda otorgada a lo largo del programa de Doctorado.

A Carlos Martínez y Carlos Ivorra, por permitirnos seguir desarrollando proyectos ilusionantes. Sandra, Álvaro, Marga, es un lujo trabajar con vosotros.

A mi madrina, mi tía Isabel, y a mi primo Nacho, gracias por vuestro cariño constante.

A Alvarito, Chino, Eu, Fer, Gonza, Nachete y Pablo, por todas las horas robadas a mis mejores amigos y por vuestro apoyo y comprensión infinita.

A mis suegros, Enrique y Mabel, por su impagable apoyo y ayuda con las niñas.

A Chema Urcelay por permitirme seguir ejerciendo mi profesión.

Por último, a mis directores de Tesis Doctoral. Miguel, que gran acierto y suerte fue poder elegir La Paz para desarrollarme como MIR. Gracias por hacerme partícipe de esa escuela y por todo lo enseñado. Charly, papá, no existen las palabras que puedan explicar el cariño desinteresado con el que me habéis formado. Jamás podré agradeceréoslo lo suficiente.

Índice

1.- Resumen/Summary.....	17
2.- Introducción al carcinoma epidermoide de cavidad oral y lingual.....	31
2.1.- Embriología lingual y recuerdo anatómico.....	33
2.2.- Histología, concepto de carcinoma epidermoide (CE) y displasia epitelial.....	36
2.3.- Epidemiología.....	38
2.4.- Vías de diseminación tumoral.....	40
2.5.- Estadaje e importancia de la profundidad de invasión tumoral.....	42
2.6.- Factores de riesgo y estilos de vida.....	47
2.7.- Factores pronósticos.....	53
2.8.- Diagnóstico del carcinoma epidermoide lingual.....	57
2.9.- Tratamiento actual del carcinoma epidermoide lingual en estadios iniciales.....	60
3.- Hipótesis.....	69
4.- Objetivos.....	73
4.1.- Objetivo principal.....	75
4.2.- Objetivos secundarios.....	75
5.- Material y Métodos.....	77
5.1.- Diseño y justificación.....	79
5.2.- Marco del estudio.....	79
5.3.- Población de estudio.....	80
5.3.1.- Criterios de inclusión.....	80
5.3.2.- Criterios de exclusión.....	81
5.4.- Definición operativa de variables.....	81

5.5.- Fuentes de información.....	82
5.6.- Proceso de selección y tamaño de la muestra.....	82
5.7.- Manejo y análisis de los datos.....	86
5.8.- Limitaciones del estudio.....	86
6.- Resultados.....	89
6.1.- Análisis descriptivo de la población total.....	91
6.2.- Análisis descriptivo por subgrupos poblacionales en función de T patológico según DOI.....	97
6.3.- Análisis de los objetivos principal y secundarios.....	109
6.3.1.- Objetivo principal.....	109
6.3.1.1.- Tiempo libre de enfermedad.....	109
6.3.1.2.- Supervivencia global.....	112
6.3.2.- Objetivos secundarios.....	116
6.3.2.1.- Análisis de la disparidad clínico-patológica existente en la categoría T, en función de los subgrupos de T patológico según DOI.....	116
6.3.2.2.- Descripción de la variación del estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC y valorar como influye la DOI en dicho cambio.....	120
6.3.2.3.- Valorar la correlación entre la DOI (dividida en 3 grupos según la última clasificación de la AJCC) y la existencia de ganglios cervicales patológicos.....	122
6.3.2.4.- Valorar la relación existente entre la DOI (dividida en 3 grupos según la última edición de la AJCC) y la infiltración perineural, la infiltración linfovascular y el grado de diferenciación tumoral.....	123
7.- Discusión.....	127
7.1.- Criterios de selección de pacientes y diseño del estudio.....	130
7.1.1.- Criterios de inclusión.....	130
7.1.2.- Criterios de exclusión.....	131
7.1.3.- Diseño del estudio.....	131

7.2.- Relación de las variables demográficas del estudio con el CE lingual.....	132
7.2.1.- Género y edad.....	132
7.2.2.- Factores de riesgo: tabaco y alcohol.....	133
7.3.- Diagnóstico de los estadios iniciales del CE lingual.....	134
7.4.- Tratamiento de los estadios iniciales del CE lingual.....	137
7.5.- Pronóstico del CE lingual y de cavidad oral.....	150
7.5.1.- Pronóstico general.....	150
7.5.2.- Influencia pronóstica de la DOI y del nuevo TNM.....	152
7.6.- Correlación de la DOI con el cuello histológicamente positivo.....	157
7.7.- Asociación entre DOI y otros factores de riesgo histológicos.....	164
8.- Conclusiones.....	173
9.- Bibliografía.....	177
10.- Anexos.....	195
10.1.- Comunicaciones, trabajos y publicaciones relacionadas con esta tesis doctoral...	197
10.2.- Índice de figuras, tablas y esquemas.....	197
10.2.1.- Figuras.....	197
10.2.2.- Tablas.....	199
10.2.3.- Esquemas.....	200
10.3.- Índice de abreviaturas y acrónimos.....	200

RESUMEN/SUMMARY

Introducción:

Se define como lengua oral a los dos tercios anteriores del órgano lingual siendo importante diferenciarla de la base lingual, la cual forma parte de la orofaringe. Este matiz es importante puesto que el estadiaje, las vías de diseminación y el tratamiento de los tumores que asientan en estas localizaciones difiere entre ambas regiones anatómicas.

El carcinoma epidermoide (CE) de cavidad oral representa el 3% de todos los tumores malignos del organismo siendo más frecuente en pacientes varones mayores de 65 años. La tasa de incidencia y mortalidad por cada 100.000 habitantes es de 8,3 y 2,8 en Europa y de 9,3 y 2,4 en España. La supervivencia relativa europea está en el 71% y 46% al año y a los 5 años respectivamente.

Las formas de presentación clínica del CE lingual suelen ser mediante úlceras, lesiones exofíticas o neoplasias submucosas considerándose una forma infiltrativa cuando el carcinoma invade más de 1mm en profundidad desde la membrana basal.

La vía de diseminación habitual de estos tumores es la linfática siendo los ganglios cervicales de los niveles I-III los más frecuentemente afectados. De hecho, el factor pronóstico independiente más importante de estas neoplasias (salvo la afectación metastásica sistémica) es la afectación ganglionar cervical. La diseminación hematógena se produce en el 7,5% de los pacientes siendo el pulmón el órgano más afectado seguido del hígado y del esqueleto.

La estadificación de los tumores de cavidad oral y mucosa labial se basa en la clasificación TNM. La American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su octava edición, introduce modificaciones respecto a la clasificación TNM previa. Básicamente, los dos conceptos incorporados son la profundidad de invasión tumoral o "depth of invasion" (DOI) y la extensión extracapsular o extranodal de los ganglios linfáticos (ENE). Así, ambos parámetros son capaces de modificar las categorías "T" y "N" respectivamente.

Existen múltiples factores de riesgo asociados al CE lingual siendo el tabaco, el alcohol y la ingesta de nuez de Areca los más ampliamente estudiados y demostrados. En

Resumen/Summary

cuanto al pronóstico, determinados factores histológicos como son la presencia de adenopatías patológicas, la infiltración perineural o linfovascular, el grado de diferenciación tumoral o la DOI se han asociado a una peor evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de los estadios iniciales del CE lingual debe hacerse mediante una rigurosa exploración física, una biopsia y completarse con pruebas de imagen siendo la Resonancia Magnética la que más información aporta al diagnóstico.

El tratamiento gold standard es la extirpación tumoral existiendo controversia acerca del abordaje del cuello N0 pudiendo manejarse mediante la observación clínica, la radioterapia, la disección electiva de entrada o en función de la DOI y mediante la biopsia selectiva de ganglio centinela.

El propósito de estudio de esta Tesis Doctoral es determinar el pronóstico de los estadios clínicos iniciales (I y II) del CE lingual en función de los niveles de DOI establecidos por la AJCC en su último sistema de estadificación. Por tanto, el punto de partida del proyecto de investigación se basa en la “profundidad de invasión tumoral o DOI” siendo importante diferenciarlo del espesor tumoral. Ambos son conceptos histológicos y se definen de la siguiente manera:

- Profundidad de invasión tumoral o “DOI”: distancia existente (medida en mm) entre el punto de la membrana basal de mucosa sana más cercana al tumor y el punto más profundo de invasión del carcinoma.

- Espesor tumoral: distancia existente (medida en mm) entre el punto más externo del tumor (puede ser la base de una úlcera) y el punto más profundo de invasión de la neoplasia.

Hipótesis y objetivos:

La hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral es la siguiente: “La profundidad de invasión tumoral, dividida en 3 grupos según la última clasificación de la AJCC, empeora el pronóstico de los pacientes en estadios clínicos iniciales del carcinoma epidermoide lingual”.

Se plantea un objetivo principal consistente en analizar el pronóstico, en términos de tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, de los estadios clínicos iniciales del CE lingual en función de la profundidad de invasión tumoral agrupada según la última clasificación de la AJCC. Los objetivos secundarios son: analizar la disparidad clínico-patológica de la categoría T en función de la DOI, describir cómo influye la DOI en el cambio de estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC y valorar la relación existente entre la DOI y la presencia de adenopatías patológicas cervicales, la infiltración perineural, la infiltración linfovascular y el grado de diferenciación tumoral.

Material y métodos:

Se diseña un estudio observacional de tipo longitudinal retrospectivo de una serie de casos siendo el marco de análisis la población que atiende el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se definen las variables de interés agrupándolas en 4 grupos: demográficas, clínicas, histológicas y de control evolutivo, obteniéndose la información sobre las mismas de los archivos de los partes de quirófano del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, de las historias clínicas y del archivo de muestras histológicas del Servicio de Anatomía Patológica del hospital.

Tras establecer los criterios de inclusión y exclusión y ser revisadas las pruebas radiológicas y los cristales histológicos se obtiene un tamaño muestral final de 61 pacientes.

En la fase analítica, se estableció una significancia estadística para valores P inferiores a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 25.0.

La principal limitación del estudio es que es retrospectivo perdiendo los beneficios de un seguimiento prospectivo y limitando notablemente el control sobre las posibles fuentes de sesgo.

Resultados:

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables estudiadas para la población total y para la población dividida en los 3 subgrupos de T patológico según DOI. Se encuentra significación estadística entre la asociación de los 3 subgrupos de T patológico según DOI y las siguientes variables:

- variables clínicas: tamaño clínico del tumor, tamaño radiológico del tumor, tipo de vaciamiento, tipo de reconstrucción y tratamiento postoperatorio con radioterapia.

- variables histológicas: grado de diferenciación tumoral, invasión perineural, T patológico según tamaño, T patológico según la 7ª y la 8ª edición de la AJCC, cuello histológico positivo, tipo de cuello histológico, estadiaje según la séptima y la 8ª edición de la AJCC y cambio de estadiaje.

El tiempo de seguimiento medio de la población a estudio fue de 47,42 meses (rango entre 1 y 113 meses). 15 enfermos presentaron una recidiva loco-regional (24,59%) y 5 desarrollaron enfermedad a distancia (8,19%). 12 pacientes fallecieron (19,67%) de los que 8 fue debido a la enfermedad, 2 a carcinomas de otras localizaciones, 1 a una neumonía y otro cuya causa de fallecimiento no está recogida en la historia clínica.

En lo que al pronóstico se refiere, se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas, al dividir la población total en los subgrupos de T patológico según DOI, con respecto al tiempo libre de enfermedad medido en meses ($p=0,043$ y $0,040$), pero no así respecto a la supervivencia global ($p= 0,139$ y $0,184$).

El análisis de la disparidad existente entre T patológico según DOI y la T clínica, entre T patológico global de la octava edición y la T clínica y entre T patológico según tamaño y T patológico según DOI también mostró una asociación significativa con la variable a estudio ($p < 0,001$).

En relación con el cambio de estadiaje, se observó una discordancia significativa ($p < 0,001$) cuando se comparó la categoría pT de la clasificación TNM de la 7ª edición con la

pT de la misma clasificación de la octava edición. Un 52,4% de la muestra varió su categoría pT mientras que sólo 18 pacientes modificaron su estadiaje global ($p = 0,200$).

El análisis de la relación de la DOI dividida en 3 subgrupos con otras variables histológicas mostró una asociación significativa con la presencia de adenopatías cervicales patológicas ($p = 0,012$), con la invasión perineural ($p = 0,004$) y con el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,034$). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable a estudio y la infiltración linfovascular ($p = 0,334$).

Conclusiones:

La profundidad de invasión tumoral es un marcador de riesgo histológico en la muestra estudiada, basada en los estadios clínicos iniciales (I y II) del carcinoma epidermoide lingual.

La profundidad de invasión tumoral influyó de forma significativa en el tiempo libre de enfermedad, pero no en la supervivencia global.

La DOI modifica considerablemente la categoría T produciendo un aumento en la misma, hecho que sin embargo no está tan claramente reflejado en el cambio de estadiaje tumoral entre la séptima y la octava edición de la AJCC.

La profundidad de invasión tumoral se asoció significativamente con la presencia de enfermedad metastásica cervical, con la infiltración perineural y el grado de diferenciación tumoral.

SUMMARY

Introduction

Oral tongue is defined as the anterior two thirds of the lingual organ, being important to differentiate it from the tongue base, which is part of the oropharynx. This nuance is important since the staging, dissemination vias and treatment of tumors that settle in these locations differ between both anatomical regions.

Squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity represents 3% of all malignant tumors in the body and is more frequent in male patients over 65 years of age. The incidence and mortality rate per 100,000 inhabitants is 8.3 and 2.8 in Europe and 9.3 and 2.4 in Spain. The relative survival rate in Europe is 71% and 46% per year and 5 years respectively.

The clinical presentation of tongue SCC is usually through ulcers, exophytic lesions or submucosal neoplasms. It is considered an infiltrative tumor when carcinomas depth of invasion is more than 1mm deep from the basal membrane.

Lymphatic dissemination is the usual route of spread of these tumors being the cervical nodes of levels I-III the most frequently affected. In fact, the most important independent prognostic factor of these neoplasms (except for systemic metastatic disease) is cervical node involvement. Hematogenous dissemination occurs in 7.5% of patients, with the lung being the most involved organ, followed by the liver and the skeleton.

The oral cavity and lip mucosa tumors staging system is based on the TNM classification. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), in its 8th edition, introduces modifications to the previous TNM classification. Basically, the two concepts incorporated are depth of invasion (DOI) and lymph nodes extranodal extension (ENE). Thus, both parameters are capable of modifying the "T" and "N" categories respectively.

Resumen/Summary

There are multiple risk factors associated with tongue SCC, with tobacco, alcohol and areca nut intake being the most widely studied and demonstrated. As for prognosis, certain histological factors such as the presence of pathological nodes, perineural or lymphovascular infiltration, tumoral differentiation grade and DOI have been associated with a worse evolution of the disease.

The early stage lingual SCC diagnosis should be made through a rigorous physical examination, a biopsy and completed with radiologic tests, being the Magnetic Resonance Imaging the one that provides more information to the diagnosis.

The gold standard treatment is tumour resection. There is controversy about the approach to the NO neck which can be managed through clinical observation, radiotherapy, elective neck dissection, lymphadenectomy depending on DOI and through sentinel node biopsy.

The aim of this doctoral thesis is to determine the prognosis of early stages (I and II) tongue SCC according to DOI levels established by the AJCC in its latest TNM classification. Therefore, the starting point of the research project is based on tumoral depth of invasion. It is important to differentiate DOI from tumour thickness which are both histological concepts defined as follows:

- Tumour depth of invasion (DOI): the distance (measured in mm) between the level of the basement membrane of the closest adjacent normal mucosa and the carcinomas deepest point of invasion.

- Tumour thickness: distance (measured in mm) between the most external point of the tumour (may be the base of an ulcer) and the deepest point of invasion of the neoplasm.

Hypotheses and objectives:

The working hypothesis of this doctoral thesis is as follows: "The tumour depth of invasion, divided into 3 groups according to the latest AJCC classification,

Resumen/Summary

worsens the prognosis of patients in the initial stages of tongue squamous cell carcinoma".

The main objective is to analyse the prognosis, in terms of disease-free survival and overall survival, of early clinical stages of tongue SSC in relation to the depth of invasion (classified according to the latest edition of the AJCC).

The secondary objectives are: to analyse the clinical-pathological discrepancy of the T category according to DOI, to describe how DOI influences changes in tumoral staging system within the 7th and 8th edition of the AJCC and to assess the relationship between DOI and the presence of pathological cervical nodes, perineural invasion, lymphovascular infiltration and tumoral differentiation grade.

Material and methods:

A retrospective longitudinal observational study of a series of cases was designed, with the population attended by the Oral and Maxillofacial Surgery Department of the Gregorio Marañón University Hospital, as the framework for analysis.

The variables of interest are defined by grouping them into 4 groups: demographic, clinical, histological and evolutive control. Information on these variables is collected from the archives of the surgical reports of the Oral and Maxillofacial Surgery Department, the clinical patients files and the archives of histological samples of the Hospital's Pathology Department.

After establishing the inclusion and exclusion criteria and reviewing the radiological tests and histological data, a final sample size of 61 patients is obtained.

In the analytical phase, statistical significance was established for P values below 0.05. The statistical analysis was performed with SPSS software version 25.0.

The main limitation of the research is that it is retrospective, losing the benefits of prospective monitoring and limiting significantly the control over possible sources of bias.

Results:

A descriptive analysis of all the variables studied is carried out for the total population and for the population divided into the 3 "T pathological subgroups" according to DOI. Statistical significance is found between the association of the 3 T pathological subgroups according to DOI and the following variables:

- clinical variables: clinical size of the tumour, radiological size of the tumour, type of neck dissection, type of reconstruction and post-operative radiotherapy.
- histological variables: differentiation tumour grade, perineural invasion, pathological T according to size, pathological T according to the 7th and 8th edition of the AJCC, positive histological neck, type of histological neck, staging according to the 7th and 8th edition of the AJCC and change of staging.

The average follow-up time for the study population was 47.42 months (range 1-113 months). 15 patients presented a loco-regional relapse (24.59%) and 5 developed distant disease (8.19%). 12 patients died (19.67%) of which 8 were due to the disease, 2 to carcinomas from other locations, 1 to pneumonia and another whose cause of death is not indicated in the clinical file.

As far as the prognosis is concerned, it can be seen that there are statistically significant differences, when the total population is divided into the pathological T subgroups according to DOI, with respect to the time free of disease measured in months ($p=0.043$ and 0.040), but not with respect to overall survival ($p= 0.139$ and 0.184).

The analysis of the discrepancy between pathological T according to DOI and clinical T, between global pathological T of the 8th edition and clinical T and between pathological T according to size and pathological T according to DOI also showed a significant association ($p < 0.001$).

In relation to the change of staging, a significant discordance was observed ($p < 0.001$) when the pT category of the TNM classification of the 7th edition was compared

Resumen/Summary

with the pT of the same classification of the 8th edition. A 52.4% of the sample varied their pT category while only 18 patients modified their overall staging ($p = 0.200$).

The analysis of the relationship between DOI divided into 3 subgroups with other histological variables showed a significant association with the presence of pathological cervical nodes ($p = 0.012$), perineural invasion ($p = 0.004$) and tumour differentiation grade ($p = 0.034$). No statistically significant association was found between DOI and lymphovascular infiltration ($p = 0.334$).

Conclusions:

Depth of tumour invasion is a histological risk factor in the analysed sample, based on early clinical stages (I and II) of tongue squamous cell carcinoma.

DOI considerably modifies the T category of the TNM classification producing an increase in it, which however is not so clearly reflected in the change of tumoral staging between the 7th and 8th edition of the AJCC.

Depth of invasion was significantly associated with the presence of cervical metastatic disease, perineural infiltration and tumoral differentiation grade.

Depth of invasion significantly influenced disease free survival, but not overall survival.

INTRODUCCIÓN

2.1.- Embriología lingual y recuerdo anatómico.

La lengua aparece en el embrión de 4 semanas como 2 protuberancias linguales laterales y una prominencia media denominada tubérculo impar, todas ellas derivadas del primer arco faríngeo. La eminencia hipobranquial o cópula es una segunda protuberancia mediana que está formada por mesodermo del 2º, 3º y la parte anterior del 4º arco. El crecimiento de las protuberancias linguales laterales permite sobrepasar el volumen del tubérculo impar fusionándose para formar los dos tercios anteriores de la lengua mientras que la unión del tubérculo impar y la cópula formarán el tercio posterior o base lingual. Un tercer abultamiento medio, formado por la parte posterior del 4º arco, dará lugar a la epiglotis (1) (figura1).

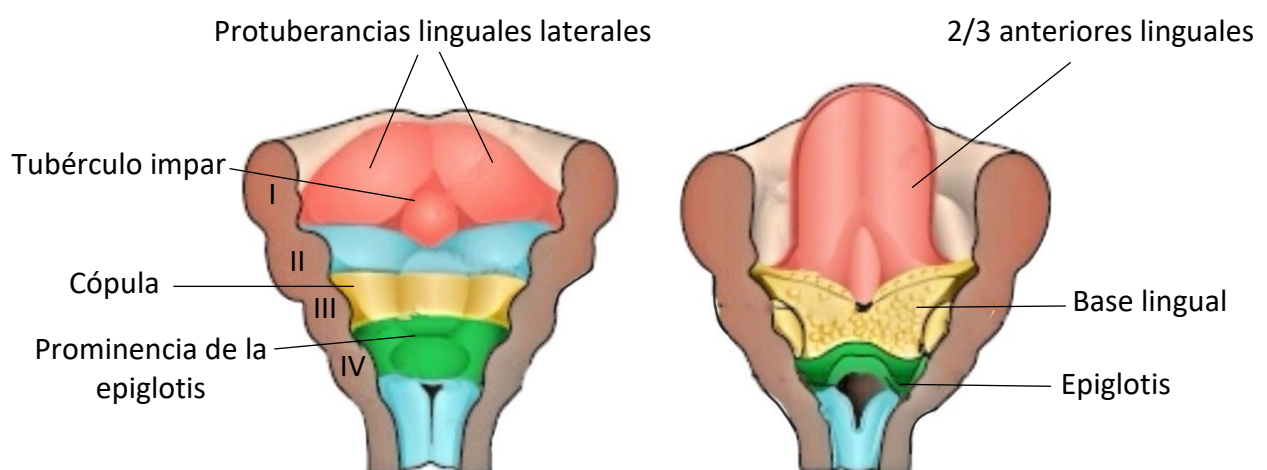


Figura 1. Embriología lingual.

La cavidad oral conforma el principio del tubo digestivo siendo la primera unidad funcional que realiza el manejo del bolo alimenticio. Está constituida por diversas estructuras anatómicas como son la mucosa yugal, el triángulo retromolar, la encía y alveolos dentarios del maxilar superior y de la mandíbula (reborde alveolar mandibular), el vestíbulo o surco alveolo-bucal superior e inferior, el paladar duro, los dos tercios anteriores de la lengua y el suelo de boca (figura 2).

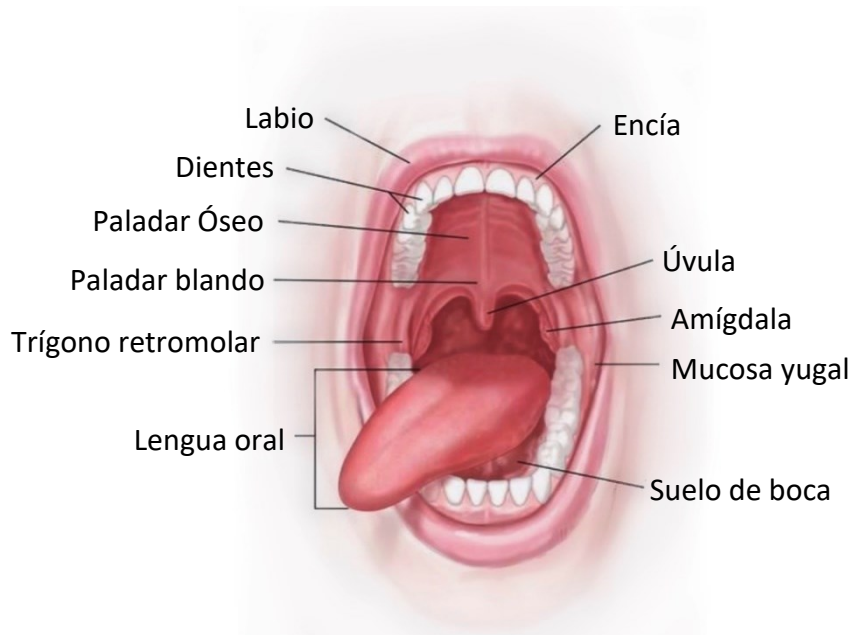


Figura 2. Anatomía de la cavidad oral

La lengua es un órgano, extremadamente móvil, situado en el centro de la boca y que se encuentra dividido en 3 partes: punta, cuerpo y base. Las dos primeras se incluyen en la cavidad oral mientras que la base se considera parte de la orofaringe. En la parte posterior del dorso se sitúa el surco terminal, con forma de “V”, que divide la región lingual en “lengua oral” (dos tercios anteriores) y “lengua faríngea” (tercio posterior). La lengua oral se inserta en el suelo de la boca a través del frenillo lingual, el cual, tiene, a ambos lados, la papila y los orificios terminales de los conductos de Wharton, estructuras a través de las cuales llega la saliva procedente de las glándulas submaxilares. En esta región anterior se sitúan las diferentes papilas (fungiformes, circunvaladas y filiformes) y los cálculos gustatorios mientras que en la base se encuentran el foramen cecum y un grupo de nódulos linfoides que, en su conjunto, se denomina amígdala lingual (2) (figura 3).

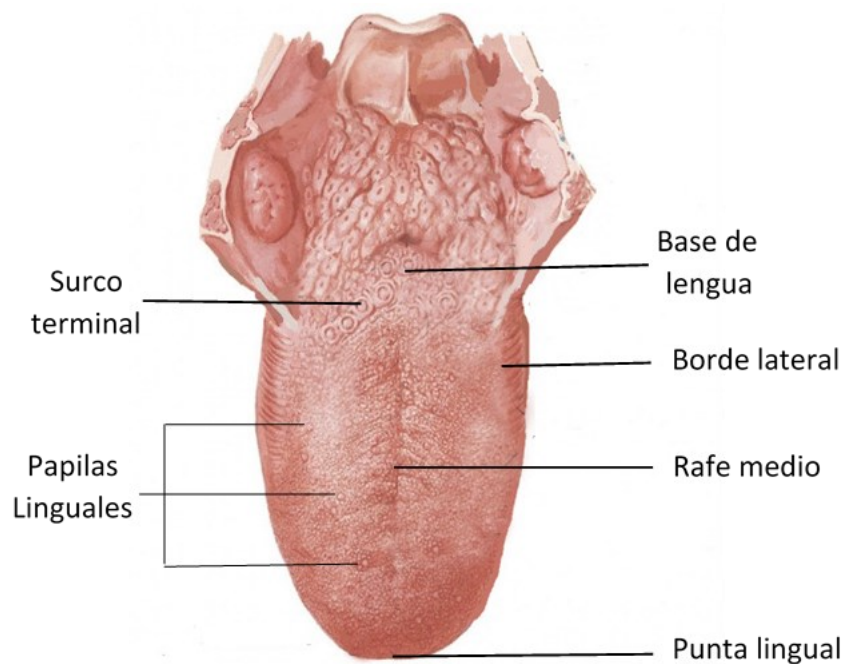


Figura 3. Anatomía lingual.

Los músculos linguales se han clasificado, tradicionalmente, en intrínsecos (no tiene relación con ninguna otra estructura) y extrínsecos (se originan fuera de la lengua y se insertan en ella). La musculatura intrínseca está formada por los músculos longitudinal superior, longitudinal inferior, vertical y transversal mientras que en la extrínseca se incluyen los músculos palatogloso, hiogloso, estilogloso y geniogloso. Cada hemilengua está formada por estos ocho músculos estando separada del lado contralateral por un tabique fibroso (rafe medio), donde se insertan los diferentes vientres musculares, denominado septum lingual. En lo que a su funcionalidad se refiere, pensar que un músculo realiza una única acción, es simplificarlo mucho ya que, primero, no funcionan de forma aislada y, segundo, cada músculo puede actuar de distintas maneras. Así, en general, se puede afirmar que la musculatura intrínseca altera la forma lingual y la extrínseca la posición de la misma (2).

La inervación motora lingual depende del nervio hipogloso, XII par craneal (pc), salvo el músculo palatogloso que es inervado por el plexo faríngeo y la rama craneal del nervio espinal (XI pc). La inervación sensitiva de la lengua se divide en sensibilidad general (responsable de las sensaciones de tacto y temperatura) y sensibilidad especial (otorga el

sentido del gusto). Así, los dos tercios anteriores poseen discriminación general a través del nervio lingual (tercera rama del nervio trigémino) y especial mediante el nervio cuerda del tímpano (dependiente del VII pc) mientras que el tercio posterior depende, casi exclusivamente, del nervio glosofaríngeo (IX pc) (2).

El aporte vascular de esta región anatómica viene dado por la arteria lingual, rama de la carótida externa cuyo origen se sitúa a la altura del asta mayor del hueso hioides y que, siguiendo un recorrido anterosuperior, alcanza la lengua. Su vascularización terminal la realiza a través de las ramas linguales dorsales, linguales profundas y sublinguales. El drenaje venoso se realiza a través de las venas dorsales y profundas linguales que terminan, generalmente, en la vena yugular interna a través del tronco tirolinguofacial. El drenaje linfático de la lengua se realiza a los ganglios cervicales, superficiales y profundos e ipsilaterales o contralaterales, en función de la región lingual estudiada (2).

En lo que a funcionalidad se refiere, la lengua posee múltiples cometidos entre los que destacan, principalmente, la movilización del bolo alimenticio hacia la faringe y la articulación del lenguaje. Además, también participa de forma activa en los procesos de masticación, deglución, fonación e higiene bucal.

2.2.- Histología, concepto de carcinoma epidermoide y displasia epitelial.

Para entender qué es un carcinoma epidermoide (CE) de lengua es necesario conocer varios conceptos histológicos (3):

1.- Epitelio: se define como agrupaciones celulares cuya función es servir de barrera de protección a superficies corporales (externas e internas) así como permitir realizar procesos de absorción y secreción. Como característica especial, estas células epiteliales presentan adhesiones muy estrechas y especializadas entre ellas lo que les permite estar muy unidas. El epitelio de la lengua es plano estratificado debido a que la célula más superficial del mismo es plana o escamosa y a que posee varias capas celulares o estratos hasta la membrana basal. El dorso y borde lateral presentan, además, un

Introducción

filamento intermedio denominado queratina, el cual confiere mucha protección frente a las agresiones externas.

2.- Tejido: asociación de agrupaciones celulares similares (ej: tejido adiposo, tejido conectivo, muscular, glandular...). El cuerpo lingual está formado por haces de fibras de músculo estriado esquelético separados entre sí por tabiques de tejido conjuntivo y múltiples glándulas.

3.- Órgano: unión de diferentes tipos de tejidos, en una localización anatómica concreta, para realizar una determinada función.

La lengua, por tanto, es un órgano en el que coexisten tejido muscular (mayoritario), conectivo y epitelial, situado en el centro de la cavidad oral cuyas funciones son las anteriormente descritas.

4.- Carcinoma: tumor maligno

5.- Epidermoide: derivado de epitelio.

Así pues, desde un punto de vista histológico, el carcinoma epidermoide del órgano lingual es el tumor maligno derivado de las células que conforman su epitelio (figuras 4 y 5).



Figura 4. CE en hemilengua izquierda.



Figura 5. CE en hemilengua derecha.

Otro concepto que hay que recalcar es el de displasia epitelial (DE). Actualmente, la DE se entiende como un concepto global que señala la existencia de una combinación variable de fenómenos microscópicos indicativos de un desorden de la maduración

Introducción

epitelial y de una alteración de la proliferación celular (4). Existen dos formas de clasificar la DE, la utilizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que la divide en leve, moderada y grave/carcinoma in situ en función de la cantidad de epitelio con alteraciones celulares y la binaria que sólo incluye dos categorías (DE leve y DE severa) (figura 6) (5).

Se denomina carcinoma cuando esta alteración del orden epitelial y proliferación celular afecta a todo el epitelio (carcinoma in situ) o sobrepasa la membrana basal convirtiéndose en un tumor microinfiltrante, el cual no profundiza más de un milímetro (mm) o infiltrante si el frente de invasión tumoral penetra más de ese mm (figura 7).

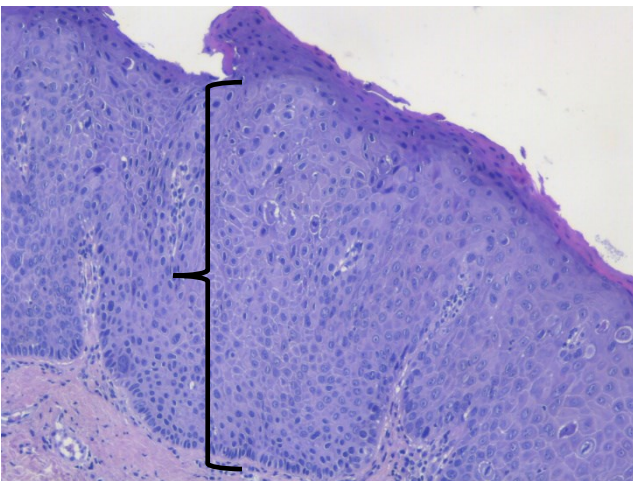


Figura 6. H-E. Displasia epitelial severa (afecta todo el epitelio). (10 aumentos).

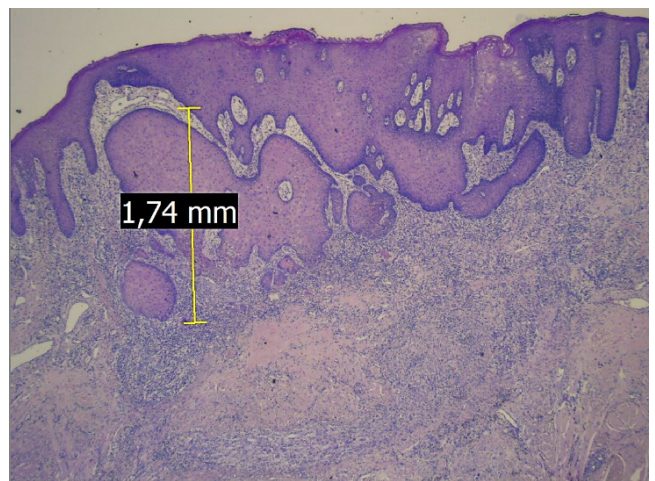


Figura 7 (1,6 aumentos). H-E. Carcinoma epidermoide infiltrante.

2.3.- Epidemiología.

El carcinoma epidermoide constituye el tipo histológico maligno más común en el ser humano.

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto más frecuente en el mundo (5-10% de todos los tumores) (6), constituyendo las neoplasias epiteliales cerca del 90% de sus casos. El carcinoma de cavidad oral, a su vez, representa el 3% de los tumores malignos del organismo (7).

Introducción

El CE de cavidad oral, incluyendo todas las razas étnicas, es generalmente entre 2 y 3 veces más frecuente en pacientes varones que en mujeres siendo la lengua su localización más habitual (40%) (8). La raza hindú y los varones negros tienen valores más altos de incidencia y mortalidad (9).

En cuanto a la edad, el 90% de los cánceres orales se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50% en individuos de más de 65 años. Recientemente se ha observado un aumento en la incidencia de esta enfermedad en menores de 40 años sin factores de riesgo clásicos, lo que podría estar asociado a una infección por el virus del papiloma humano (10).

La incidencia, mortalidad y prevalencia del CE de labio y cavidad oral, representada en números de casos y tasa estandarizada a la edad (tea) vienen reflejadas en la tabla 1. Las bases de datos de donde se ha obtenido la información son Globocan/IARC (International Agency for Research on Cancer) (11) y ECIS (European Cancer Information System) (12). No se describen los datos de Redecan (Red Española de Registros de Cáncer) (13) puesto que engloba conjuntamente las neoplasias de cavidad oral y orofaringe.

Tabla 1. Incidencia, mortalidad y prevalencia del CE intraoral.

Fuente	Incidencia	Mortalidad	Prevalencia
Globocan (mundial)	354.864 (4,2)	177.384 (1,1)	913.514 (12)
ECIS (Europa)	45.557 (8,3)	15.103 (2,8)	-----
ECIS (España)	4.526 (9,3)	1.211 (2,4)	-----

Incidencia y mortalidad: número de casos por año.
Prevalencia: medida a 5 años.
(tea): casos/100.00 habitantes.
---: ECIS no refleja la prevalencia.

Según ECIS, la tasa de incidencia europea, dividida por sexos, es de 13,3 en hombres y 5,8 en mujeres mientras que la de mortalidad asociada es de 3,5 para varones y 1,5 para el sexo femenino.

En lo que a prevalencia de estas neoplasias se refiere, es muy variable según el área geográfica estudiada destacando América del Sur y el Sudeste Asiático. Así, en India,

Introducción

es el tumor maligno más frecuente representando el 40% del total (10), en gran medida por la alta exposición a los carcinogénicos asociados a la ingesta de la nuez de areca.

La supervivencia relativa del cáncer de cavidad oral en Europa, medida en tasas, es de alrededor del 71% al año y del 46% a los 5 años mientras que para el CE lingual son del 66% y 31% respectivamente (9).

2.4.- Vías de diseminación tumoral.

Las principales vías de diseminación tumoral descritas en la literatura son la linfática, la hematógena, la transcelómica (extensión de células malignas través del líquido que produce una cavidad serosa o a través de líquido cefalorraquídeo) y aquella que se produce por extensión directa de la neoplasia. El CE lingual se disemina principalmente por contigüidad y por vía linfática, aunque también lo puede hacer, en menor medida, por vía hematógena (14).

La vía de expansión local viene determinada por la forma de presentación clínica de estos tumores de tal manera que suelen hacerlo como lesiones ulceradas, exofíticas o infiltrativas/submucosas (figuras 8 y 9). Los CE de lengua oral los tipificamos, según su localización clínica, en tumores de borde lateral, de dorso o cara ventral. La forma clínica de presentación más frecuente de un CE lingual es la úlcera del borde lateral.



Figura 8. CE ulcerado.

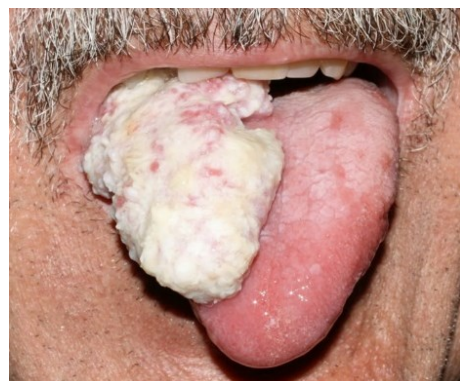


Figura 9. CE exofítico, tipo verrucoso.

2.5.- Estadiaje e importancia de la profundidad de invasión tumoral.

El estadiaje tumoral del CE lingual se incluye dentro del de los tumores de la cavidad oral. Dicho estadiaje depende de la clasificación TNM que consta de 3 categorías:

- T: hace referencia al tumor primario.
- N: hace referencia a la presencia de enfermedad en los ganglios linfáticos.
- M: hace referencia a la presencia de enfermedad diseminada.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su octava edición (19) y posterior actualización, introduce modificaciones respecto a la clasificación TNM previa, basadas en la evidencia científica descrita en la literatura (20). Básicamente, los dos conceptos incorporados son la profundidad de invasión tumoral o “depth of invasion” (DOI) y la extensión extracapsular o extranodal de los ganglios linfáticos (ENE). Así, ambos parámetros son capaces de modificar las categorías “T” y “N” respectivamente.

A continuación, se expone la clasificación TNM de la 7ª y 8ª edición, apreciándose que tanto la DOI como la ENE provocan un aumento de las categorías T y N respectivamente (tablas 3-7).

Tabla 3. Categoría T de la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (año 2010).

Valor T	Correlación clínica de la categoría T
Tx	Datos insuficientes para valorar el tumor primario
T0	No existe evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm en su máxima dimensión.
T2	Tumor entre 2 y 4 cm en su máxima dimensión.
T3	Tumor mayor de 4 cm en su máxima dimensión.
T4	T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada Labio: el tumor invade el hueso cortical, suelo de boca, nervio alveolar inferior o piel adyacente. Cavidad oral: el tumor invade el hueso cortical mandibular/maxilar*, musculatura extrínseca lingual, seno maxilar o piel adyacente.
	T4b: Enfermedad local muy avanzada Tumor que invade el espacio masticador, apófisis pterigoides, base del cráneo y/o rodea la arteria carótida interna.

* La erosión ósea superficial no es suficiente para clasificar un tumor como T4.

Tabla 4. Categoría T de la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC (año 2017).

Valor T	Correlación clínica de la categoría T
Tx	Datos insuficientes para valorar el tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm con profundidad de invasión (DOI*) ≤ 5 mm.
T2	Tumor ≤ 2 cm, con DOI >5 mm o tumor de 2-4 cm con DOI ≤ 10 mm.
T3	Tumor de 2-4 cm con DOI >10 mm o tumor >4 cm con DOI ≤ 10 mm.
T4	T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada Tumor >4 cm con DOI >10 mm o que afecta al hueso mandibular/maxilar*, seno maxilar o piel.
	T4b: Enfermedad local muy avanzada Tumor que invade el espacio masticador, apófisis pterigoides, base del cráneo o que engloba la arteria carótida interna.

* DOI: se refiere a profundidad de invasión tumoral y no espesor tumoral.
La erosión ósea superficial no es suficiente para clasificar un tumor como T4.

Tabla 5. Categoría N de la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (año 2010).

Valor N	Correlación clínica de la categoría N
Nx	Datos insuficientes para valorar los ganglios linfáticos cervicales.
N0	No existe afectación ganglionar linfática cervical.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño menor o igual a 3 cm.
N2	N2a: metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño entre 3 y 6 cm.
	N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales al tumor, ninguna mayor de 6 cm.
	N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales al tumor, ninguna mayor de 6 cm.
N3	Metástasis ganglionar mayor de 6 cm.

Tabla 6. Categoría N clínica de la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC (año 2017).

Valor N	Correlación clínica de la categoría N
Nx	Datos insuficientes para valorar los ganglios linfáticos cervicales.
N0	No existe afectación ganglionar linfática cervical.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño menor o igual a 3 cm y sin ENE*.
N2	N2a: metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño entre 3 y 6 cm y sin ENE.
	N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales al tumor, ninguna mayor de 6 cm y sin ENE.
	N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales al tumor, ninguna mayor de 6 cm y sin ENE.
N3	N3a: metástasis ganglionar mayor de 6 cm y sin ENE.
	N3b: metástasis ganglionar con sospecha clínica de ENE +.

* ENE: extensión extranodal o extracapsular.

Tabla 7. Categoría N patológica de la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC (año 2017)

Valor N	Correlación patológica de la categoría N
Nx	Datos insuficientes para valorar los ganglios linfáticos cervicales.
N0	No existe afectación ganglionar linfática cervical.
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño menor o igual a 3 cm y sin ENE*.
N2	N2a: metástasis en un único ganglio ipsilateral al tumor con un tamaño entre 3 y 6 cm y sin ENE o metástasis en un único ganglio ipsilateral menor de 3 cm con ENE+.
	N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales al tumor, ninguna mayor de 6 cm y sin ENE.
	N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales al tumor, ninguna mayor de 6cm y sin ENE.
N3	N3a: metástasis ganglionar mayor de 6cm y sin ENE.
	N3b: metástasis ganglionar única ipsilateral mayor de 3cm con ENE+, metástasis ganglionar única contralateral de cualquier tamaño con ENE+ o múltiples adenopatías positivas (ipsilaterales, bilaterales o contralaterales) teniendo una de ellas ENE+.

* ENE: extensión extranodal o extracapsular.

El estadiaje final de estos carcinomas (tabla 8) se realiza agrupando las 3 categorías de la clasificación TNM. Como norma general, cuanto mayor sea la DOI o si existe ENE, más altas son las categorías T y N pudiendo aumentar el estadio tumoral final.

Tabla 8. Estadiaje de los tumores de cavidad oral (7ª y 8ª edición de la AJCC).

Estadio tumoral	Correlación clínico-patológica del estadio tumoral
Estadio 0	Tis N0 M0*
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0 T1-T3 N1 M0
Estadio IV	IVa: T4a N0 M0; T4a N1 M0 T1-T4a N2 M0
	IVb: T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3 M0
	IVc: cualquier T, cualquier N, M1*

M0: ausencia de enfermedad a distancia.

M1: enfermedad metastásica o diseminada.

El objetivo a estudio de esta Tesis Doctoral es determinar el pronóstico de los estadios iniciales (I y II) del CE lingual en función de los niveles de DOI establecidos por la AJCC en su último estadiaje. Por tanto, el punto de partida del estudio se basa en la “profundidad de invasión tumoral o DOI”, la cual hay que diferenciar del espesor tumoral. Ambos son conceptos histológicos que se definen de la siguiente manera:

- Profundidad de invasión tumoral o “DOI”: distancia existente (medida en mm) entre el punto de la membrana basal de mucosa sana más cercana al tumor y el punto más profundo de invasión del carcinoma.
- Espesor tumoral: distancia existente (medida en mm) entre el punto más externo del tumor (puede ser la base de una úlcera) y el punto más profundo de invasión de la neoplasia.

Introducción

Estos dos términos son parecidos, pero no superponibles. Así, en tumores exofíticos, el espesor tumoral incluye a la DOI pudiendo ser ésta última poco profunda y, sin embargo, en neoplasias ulceradas, la DOI es mayor que el espesor pudiendo profundizar mucho el tumor en el tejido (figuras 11 y 12, tomadas de la referencia bibliográfica número 21). Esto es importante porque el profesional debe intentar distinguir, mediante la exploración física, entre tumores exofíticos con mucho espesor tumoral pero poco infiltrativos y las lesiones ulceradas más profundas (21). Las pruebas de imagen, sobre todo la Resonancia Magnética (RM), ayudarán en el estadiaje clínico de la enfermedad.

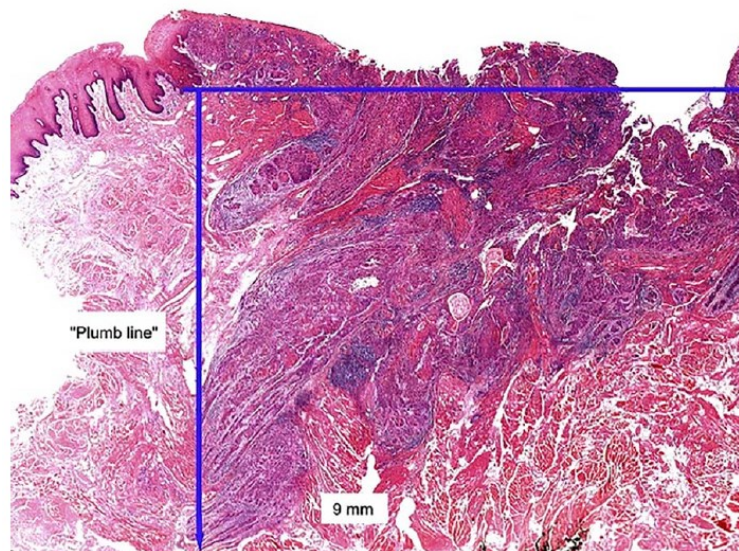


Figura 11. Hematoxilina-eosina (H-E). Profundidad de invasión tumoral.

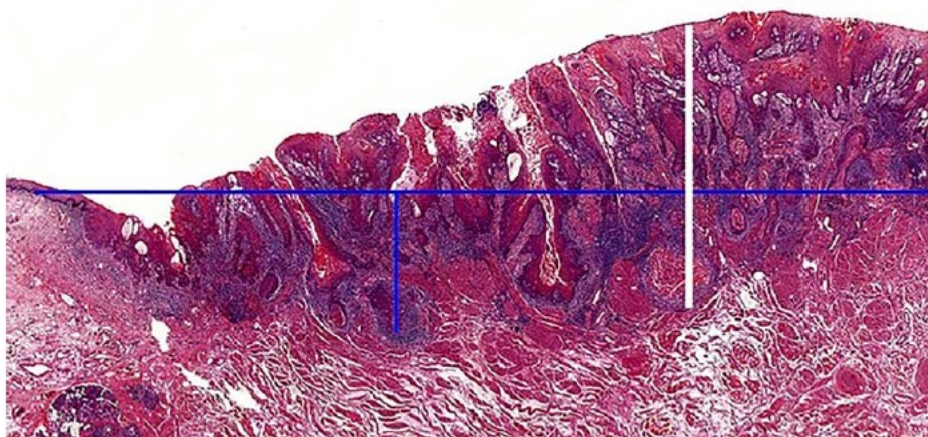


Figura 12. H-E. Profundidad de invasión tumoral (línea azul) y espesor tumoral (línea blanca).

2.6.- Factores de riesgo y estilos de vida.

Según la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), un factor de riesgo se define como cualquier circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer un problema de salud. Esto conlleva a dos circunstancias de probabilidad:

1. Que aquellas personas expuestas a ese factor tienen mayor riesgo sanitario que los que no lo están y, por tanto, tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad.
2. Que su eliminación implique una disminución de la probabilidad de contraer la enfermedad.

La creencia de que la edad y el sexo son factores de riesgo en las enfermedades es falsa ya que, según estos dos supuestos, la condición de género y edad no depende de una exposición y tampoco puede ser eliminada.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifican las sustancias y agentes según su riesgo carcinogénico de tal manera que las divide en 5 grupos como se refleja en la tabla 9.

Tabla 9. Clasificación de la IARC y OMS.

Grupo	Riesgo de carcinogénesis
Grupo 1	Carcinógenos para los humanos
Grupo 2A	Alta probabilidad de ser carcinógenos
Grupo 2B	Baja probabilidad de ser carcinógenos
Grupo 3	Falta evidencia para clasificarlos
Grupo 4	Posiblemente no carcinógenos

Existen múltiples clasificaciones de los factores de riesgo relacionados con el cáncer. Una forma práctica de agruparlos sería la siguiente (22) :

- Factores de riesgo comprobados o controvertidos: un ejemplo en el CE lingual sería el tabaco vs la salud oral.

Introducción

- Factores ambientales (exposición a la radiación ultravioleta), conductuales (fumar), biológicos (edad, sexo...) y hereditarios (asociados a mutaciones genéticas). Como hemos referido anteriormente, los biológicos, en principio, no deberían ser incluidos como factor de riesgo.
- Factores genéticos (con alteración del ADN) vs epigenéticos (sin alteración de la secuencia del ADN).

En lo que a patología intraoral premaligna se refiere, la OMS, en 1978, recalcó la importancia de discernir entre lesiones y condiciones precancerosas. Así, las primeras hacen referencia a aquellos tejidos alterados morfológicamente sobre los que tienden a aparecer un carcinoma (leucoplasia, eritroplasia...) mientras que las segundas se refieren a aquellas alteraciones generalizadas del epitelio en las que el cáncer puede aparecer en cualquier localización (fibrosis submucosa, liquen plano, lupus eritematoso discoide...) (23).

El hecho de que pacientes con lesiones como leucoplasias o eritroplasias también puedan presentar displasias epiteliales en mucosa con aspecto sano, ha llevado a algunos autores a redefinir estas patologías como “trastornos potencialmente malignos” agrupando todas estas anomalías bajo el mismo nombre y considerándolos factores de riesgo. Por tanto, bajo este paraguas de los denominados trastornos potencialmente malignos se incluyen la leucoplasia, eritroplasia, lesiones palatinas de fumadores inversos, fibrosis oral submucosa, liquen plano, lupus eritematoso discoide, epidermolisis bullosa y alteraciones hereditarias como la disqueratosis congénita (24). Otras lesiones que pueden degenerar son las glositis crónicas o los papilomas epiteliales.

En un intento de completar y redefinir clasificaciones previas, Sarode et al. (25) proponen 4 grupos que incluyen factores de riesgo y encuadran estas alteraciones:

- 1) Tejido alterado morfológicamente por un factor externo, el cual es responsable de su etiología y transformación maligna (ejemplo: fibrosis submucosa por ingesta de nuez de areca, liquen y tabaco, candidiasis crónica productora de nitrosaminas...).

Introducción

- 2) Tejido alterado morfológicamente en el que la inflamación crónica produce una transformación maligna (ejemplo: procesos inflamatorios repetidos asociados al liquen plano, traumatismo crónico, infecciones...).
- 3) Alteraciones genéticas que no aparentan lesiones morfológicas del tejido ni asocian patología premaligna, pero tienen más predisposición a desarrollar el CE (ejemplo: anemia de Fanconi, síndrome de Bloom...).
- 4) Tejido sano desde un punto de vista clínico, pero con mayor tendencia a desarrollar un CE (ejemplo: pacientes trasplantados, pacientes VIH, déficit nutricional...).

Por otro lado, los factores de riesgo clásicos y absolutamente demostrados que tienen relación con el CE de cavidad oral son el tabaco, el consumo de alcohol y la ingesta de nuez de areca.

El humo del tabaco contiene miles de sustancias químicas y cerca de 70 son carcinogénicas, entre ellas, los denominados hidrocarburos policíclicos aromáticos y las nitrosaminas. Según datos de la OMS, en el mundo hay 1.110 millones de fumadores, siendo el tabaco el agente causal de alrededor de 8 millones de fallecimientos anuales, de los cuales 1,2 millones son fumadores pasivos (26).

A nivel global, el tabaco es el responsable del 22% de los cánceres. El riesgo de padecer un CE de cavidad oral es 3 veces mayor en fumadores que en no fumadores mientras que la exposición pasiva implica un 87% más de posibilidades de contraer la enfermedad que en los no fumadores no expuestos. El riesgo de los exfumadores disminuye un 35% a los 4 años y se iguala a los no fumadores transcurridos 20 años (8). El tabaco sin humo, en sus distintas modalidades, también libera carcinogénicos de tal manera que el 75% de los fumadores diarios, presentan lesiones premalignas. En cuanto al uso del cigarro electrónico, no existe, en la literatura actual, una asociación clara entre ellos y la carcinogénesis en cabeza y cuello. Sin embargo, sí se han descrito casos en pacientes que han hecho un uso prolongado del mismo y se han identificado carcinogénicos relacionados con estos dispositivos (27).

El alcohol es otra sustancia relacionada con el desarrollo del CE de cavidad oral, aunque el etanol no es una sustancia cancerígena per se. Se han postulado dos

Introducción

mecanismos por los cuales el etanol favorece la carcinogénesis; el primero debido a que aumenta la permeabilidad mucosa a diferentes sustancias y, el segundo, a través de la acción de su metabolito, el acetaldehído. El metabolismo del etanol en la cavidad oral se realiza de la siguiente manera: primero se transforma a acetaldehído, a través de un proceso de oxigenación, por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) y el citocromo p4502 y, posteriormente se convierte en acetato gracias a una segunda oxigenación realizada por la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Cualquier proceso que favorezca la primera conversión del etanol a acetaldehído o detenga su transformación en acetato favorecerá el proceso carcinogénico (28). El consumo abundante de alcohol conlleva un riesgo relativo (RR) aproximado de sufrir un carcinoma de cavidad oral y faringe de entre 3,5 y 5 veces mayor que el consumo moderado y leve respectivamente (29).

El sinergismo, entendido como resultado de la acción del tabaco y alcohol conjuntamente, hace que las personas expuestas a estos dos factores de riesgo tengan un 50% más de posibilidades de padecer un cáncer, siendo su riesgo relativo 16 veces mayor.

La ingesta de “quid” de betel consistente en nuez de Areca, tabaco y otras sustancias envueltas en la hoja de Betel, tiene un importante efecto cancerígeno por la facilidad de desarrollo de lesiones premalignas (leucoplasias y fibrosis submucosa oral), sobre las que posteriormente se desarrolla el tumor. El sinergismo entre tabaco, alcohol y la ingesta del quid de betel aumenta, al menos 41 veces, el riesgo de cáncer del tracto aéreo-digestivo superior (30) . Su consumo está muy extendido en el Sudeste Asiático y China (31,32).

Diferentes tipos de alimentación se han asociado al carcinoma de cavidad oral existiendo distintas publicaciones con diferentes resultados. En principio, todo alimento capaz de tener un efecto antioxidante sería protector aunque la forma de elaborar y cocinar los alimentos puede estar relacionada con la aparición de neoplasias (33). Como norma general, se debe recomendar una dieta rica en frutas y verduras, fibra o granos enteros, pescados, aceite vegetal y un consumo limitado de carne, alimentos con alto contenido en grasa animal y procesados (34). La carencia vitamínica también puede tener un mayor riesgo de desarrollo de carcinomas.

Introducción

Diversos virus han sido relacionados con el cáncer oral. El potencial de malignización tisular del virus del papiloma humano (VPH) ha sido ampliamente estudiado en orofaringe y en cavidad oral de tal manera que el papel del VPH en el carcinoma orofaríngeo está muy definido mientras que su rol en el del CE intraoral está todavía siendo evaluado. Existen metaanálisis que sugieren la correlación entre los VPH de alto riesgo y el cáncer de cavidad oral (35), al mismo tiempo que otros artículos refieren que la patogenia tumoral oral debido a estos microorganismos está aún por demostrar (36). De hecho, aunque parece que en un futuro próximo se terminará asociando, las guías clínicas todavía no contemplan el VPH en el cáncer oral (37). El diagnóstico de este patógeno se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica (p16) y de detección de material genético como la PCR (polimerase chain reaction). Los VPH de alto riesgo, VPH-16 y VPH-18, causan tumores muy indiferenciados en pacientes más jóvenes y suelen responder bien al tratamiento con radioterapia.

Otros virus con carácter oncogénico como el VHS (virus herpes simple) y el VEB (virus Epstein Barr) han sido relacionados con estos tumores, aunque normalmente asociados a algunos factores de riesgo como el tabaco o la fibrosis submucosa (38,39). Aun así, al igual que con el VPH, todavía está por dilucidar su papel en estas neoplasias.

El cáncer es la segunda causa de fallecimiento en pacientes inmunodeprimidos, ya sea por inmunodeficiencia primaria (hereditaria) o secundaria (VIH e inmunosupresión por fármacos en pacientes trasplantados). Por ello, parece lógico pensar que estos estados constituyen factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas. Los tratamientos inmunosupresores citotóxicos, los factores de riesgo asociados (tabaco y alcohol), los tratamientos previos como hemodiálisis y transfusiones, las posibles infecciones víricas concomitantes o la enfermedad injerto contra huésped son razones por las que son considerados pacientes de riesgo (40). Afortunadamente, en el momento actual, los CE intraorales relacionados con estas patologías no son frecuentes en la práctica clínica habitual.

La asociación del microbioma oral (conjunto de microorganismos que habitan en la boca) con el cáncer está siendo estudiada, de forma fehaciente, en los últimos años. Su papel en el desarrollo del CE intraoral es controvertido y todavía necesita estudios con

Introducción

grandes cohortes para poder demostrar evidencia científica. Sin embargo, el hecho de que la flora bacteriana sea diferente entre pacientes sanos y aquellos con la enfermedad hace pensar que puedan estar relacionados. Un posible mecanismo de transformación epitelial debido al microbioma es el siguiente: la interacción del humo del tabaco y el alcohol con la flora normal produce nitrosaminas y ALDH que inducen fenómenos de displasia epitelial (DE). El epitelio displásico tiende a ser colonizado por altos índices de microorganismos como Fusobacteria y Candida albicans, los cuales pueden hacer progresar la transformación maligna a través de mediadores inflamatorios. De hecho, en los epitelios con CE se aprecian Fusobacterium, Pseudomonas y Campylobacter, todos ellos microorganismos muy relacionados con la inflamación (41).

La irritación crónica mecánica (ICM) de la mucosa intraoral es el resultado de lesiones producidas, de forma repetitiva, por agentes intraorales como son las prótesis sin ajuste o defectuosas, los hábitos disfuncionales como la interposición lingual y las malposiciones o fracturas dentales. La ICM, en función de su severidad y duración, puede producir desde una queratosis friccional hasta una úlcera crónica. Algunos autores recomiendan eliminar la ICM en aquellos pacientes que presenten otros factores de riesgo de cáncer oral debido a que su presencia puede estar asociada a una mayor probabilidad de desarrollo de la enfermedad (42). Una higiene oral defectuosa y la presencia de enfermedad periodontal condicionan un aumento de la placa bacteriana y una pérdida del hueso alveolar y tejido conectivo de soporte dental. Todo ello provoca un aumento de los mediadores inflamatorios y un aumento del riesgo de carcinoma intraoral (38,43,44).

En relación con los síndromes de cáncer hereditario, Prime et al. (45) afirman que aquellos síndromes que asocian defectos en los genes protectores tienen una mayor incidencia de carcinomas de cavidad oral. En esta categoría se incluirían la ataxia-telangectasia, la anemia de Fanconi, el xeroderma pigmentoso o el síndrome de Bloom.

Otros factores de riesgo descritos en la literatura son un nivel socioeconómico bajo, alteraciones de determinados factores de coagulación (V34L factor XIII y factor V Leyden), síndrome metabólico, anemia aclorhídrica simple, grupos sanguíneo B+ y O+ y una exposición crónica a metales pesados (46–51).

Un estilo de vida se define como el conjunto de actitudes o comportamientos que desarrollan las personas relacionadas con la salud de tal manera que aquellos poco saludables causan numerosas enfermedades. Los niveles socioeconómicos más bajos son los que, en general, tienen peores hábitos de vida y presentan más incidencia de carcinomas de tracto aéreo-digestivo superior. Esto es debido a que poseen menos acceso a la información y a la sanidad, mayor índice de exposición a factores de riesgo y menores medidas de protección. Por ello, es recomendable que los estados implementen programas que ayuden a mejorar los estilos de vida de sus ciudadanos dando mayor financiación e información sobre factores de riesgo y promoviendo la educación de sus profesionales sanitarios (44,52).

2.7.- Factores pronósticos.

El análisis de los factores pronósticos de cualquier enfermedad es importante puesto que puede orientar la investigación, el tratamiento e incidir en la supervivencia de los pacientes. Así, existen factores relativos al paciente, a la enfermedad y los histológicos-moleculares.

En los factores relativos al paciente destacan:

- Edad, sexo y raza: peor pronóstico en varones y en raza hindú. No existe una asociación clara con la edad.
- Estado inmunológico: alteraciones de la inmunidad celular (linfocitos) y/o humoral (inmunoglobulinas) pueden condicionar peor pronóstico (53).
- Transfusiones sanguíneas: las transfusiones de más de 3 concentrados de hematíes conllevan peor supervivencia (54). Probablemente se deba a un aumento de inmunidad humoral y una disminución de células T y macrófagos.

En la supervivencia relacionada con la enfermedad se incluyen:

- Tamaño de la lesión: peor supervivencia cuanto mayor sea la dimensión tumoral.

Introducción

- Situación del cuello: la presencia de adenopatías patológicas es el factor pronóstico independiente más importante (salvo la presencia de M+) de tal manera que, los pacientes con cuello afecto, empeoran claramente su pronóstico (55) (figura 16).
- Infiltración de estructuras vecinas: la infiltración del suelo de boca o base de la lengua disminuye la supervivencia.
- Presencia de metástasis: es el peor factor pronóstico cayendo drásticamente la supervivencia de los pacientes. Aun así, con las nuevas técnicas de tratamiento médico y radioterápico (SBRT), este tema está cambiando (56,57).
- Estadiaje tumoral: el pronóstico es mejor en estadios iniciales (58).
- Tratamiento adyuvante postoperatorio: la radioterapia y quimioterapia adyuvante en pacientes indicados mejoran la supervivencia (59).
- Tiempo hasta la recidiva tumoral: cuanto más precoz sea la recidiva, peor es el pronóstico.

El pronóstico relacionado con la histología depende, principalmente, de los siguientes parámetros:

- Patrón de invasión tumoral: los patrones de invasión tipo IV y V presentan peores tasas de supervivencia (60).
- Respuesta linfocítica peritumoral: respuestas linfocíticas débiles alrededor del tumor pueden empeorar el pronóstico (61).
- Grado de diferenciación: los tumores G3 asocian una disminución de la supervivencia (figura 13).
- Invasión perineural: su presencia condiciona negativamente la supervivencia (62) (figura 14).
- Invasión linfovascular: su presencia condiciona negativamente el pronóstico (63) (figura 15).
- Profundidad tumoral o DOI: es el objeto de estudio de este trabajo. Su relevancia es tan importante que ha sido incluida en la clasificación TNM de la 8ª edición de la AJCC de tal manera que, a mayor DOI, el estadiaje es mayor y el pronóstico empeora (64). Se analizará en la Discusión.

Introducción

- Extensión extra nodal (ENE): también incluido en el último TNM. Su presencia limita mucho la supervivencia de los pacientes (65) (figura 17).
- Márgenes patológicos: aquellos márgenes afectados, implican menores tasas de supervivencia (66).
- Tumor budding: Si es alto (> 5 buds), el pronóstico es peor. Es probable que este factor adquiera más trascendencia en los próximos años (60).

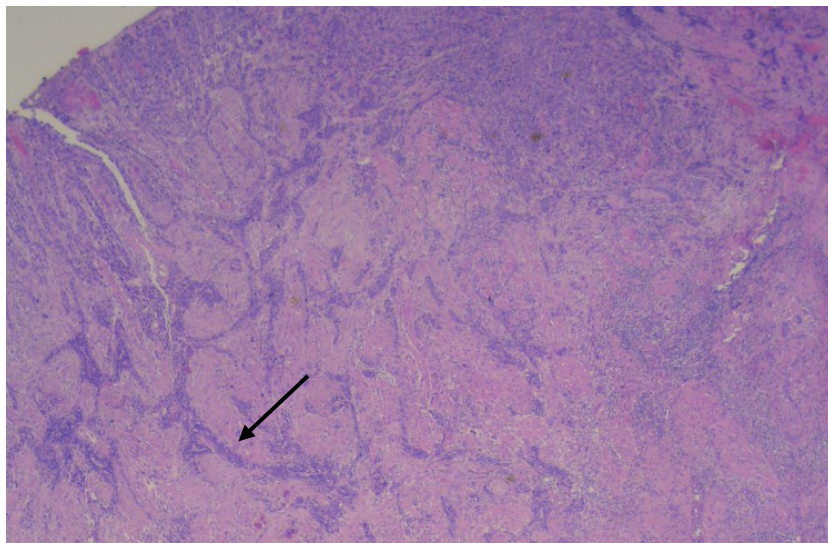


Figura 13 (1,6 aumentos). H-E. CE pobremente diferenciado. Flecha: aspecto cordonal.

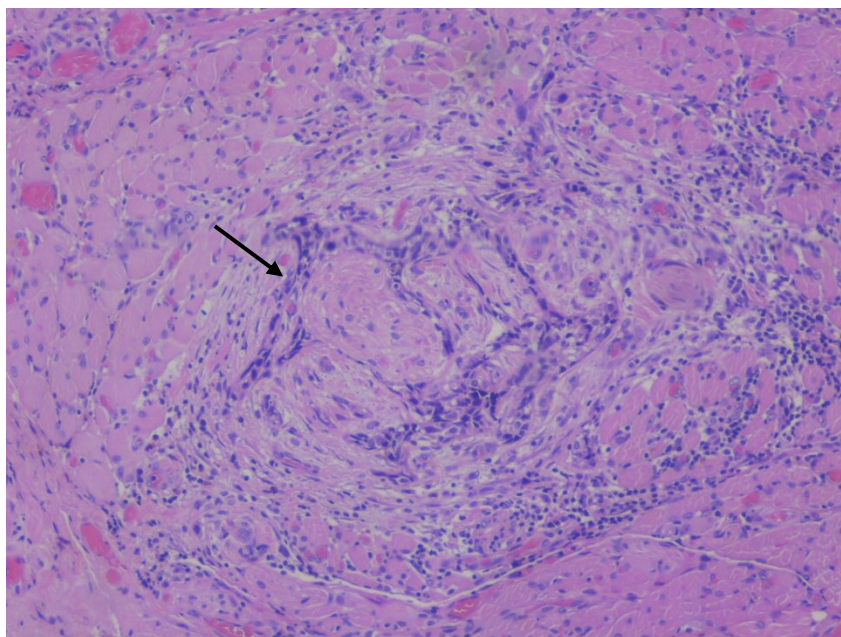


Figura 14 (10 aumentos). H-E. Invasión perineural (flecha).

Introducción

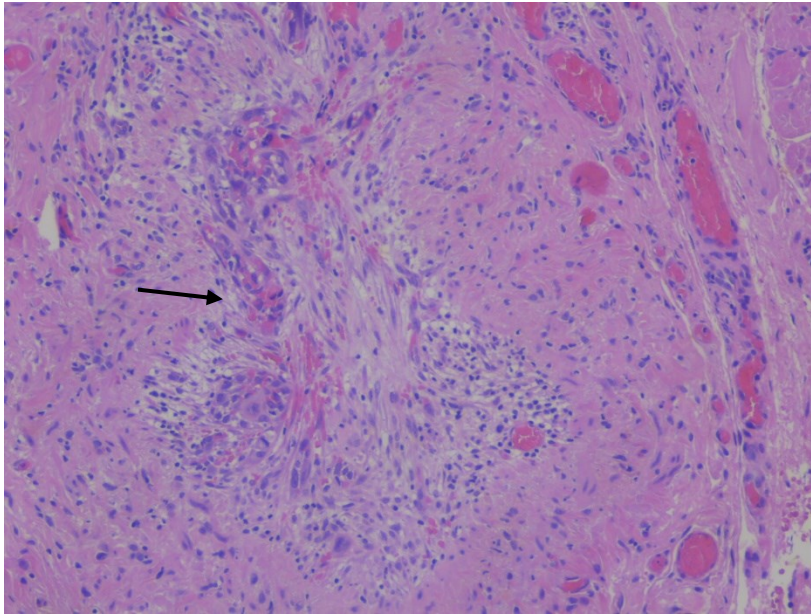


Figura 15 (10 aumentos). H-E. Invasión vascular en una vena (flecha).

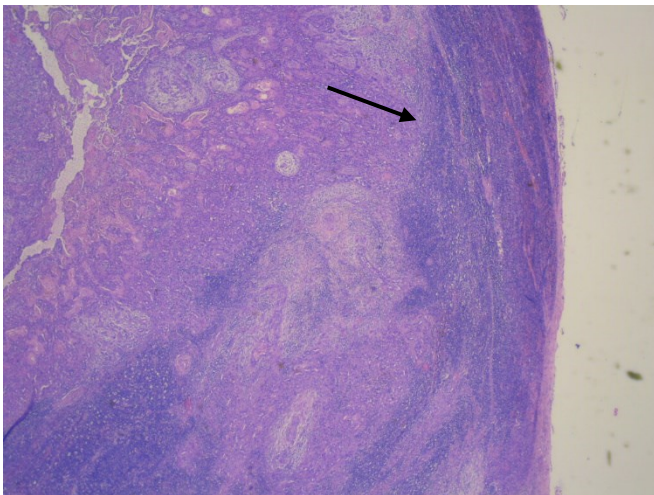


Figura 16 (1,6 aumentos). H-E. Ganglio positivo sin ENE. Flecha: cápsula ganglionar conservada.

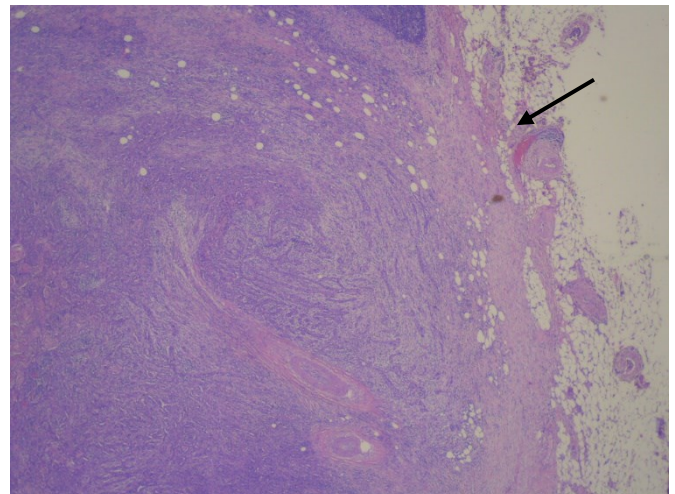


Figura 17 (1,6 aumentos). H-E. Ganglio positivo con ENE. Flecha: pérdida y desestructuración de la cápsula ganglionar.

Las bases genéticas y moleculares del cáncer oral han sido ampliamente estudiadas. Como norma general, cualquier proceso que active oncogenes o suprima genes supresores de tumores puede desencadenar el proceso neoplásico. Todo esto se justifica por mutaciones, deleciones o procesos como la metilación de DNA y la remodelación de la cromatina, entre otros (67). Su relación con el pronóstico del CE de cavidad oral también está recogida en la literatura de tal manera que los peores datos de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad se asocian a la presencia de metilaciones en genes concretos (68).

2.8.- Diagnóstico del carcinoma epidermoide lingual.

El diagnóstico precoz del CE lingual es clave en el desarrollo de la enfermedad de tal manera que, aquellos enfermos en estadios avanzados (III,IV), presentan peor supervivencia global y tiempo libre de enfermedad y, por tanto, peor pronóstico (69).

El diagnóstico básico de esta patología se realiza mediante la sospecha clínica y la toma de una muestra histológica de la lesión a estudio. Una vez confirmado el diagnóstico, las pruebas de imagen deben completar la valoración de la enfermedad.

Ante cualquier lesión o desorden premaligno sospechoso de carcinoma, la biopsia está indicada. El análisis histológico inicial es crucial para obtener información de las características de la neoplasia y poder enfocar la enfermedad de una manera correcta. La biopsia debe ser incisional, reservándose la escisional para casos muy concretos y nunca sospechosos de carcinoma. En todos los casos, debe evitarse las zonas necróticas de la lesión y obtenerse parte del tejido sano de alrededor (70). La biopsia puede realizarse, prácticamente en la totalidad de los pacientes, bajo anestesia local.

La biopsia líquida tiene un papel cada vez más relevante en el mundo de la Oncología, aunque, en el CE de cavidad oral, no ha sustituido, por el momento, a la toma histológica de tejido. Se basa en el análisis de los biomarcadores tumorales circulantes (células tumorales, DNA y exosomas) en muestras de sangre o saliva (71). Es una técnica mínimamente invasiva que se puede realizar en distintas fases de la enfermedad

Introducción

permitiendo obtener información acerca de su evolución. Sin lugar a duda, su presente es real y su futuro prometedor.

Es recomendable la realización de una fibroscopia o laringoscopia indirecta para valorar una posible extensión del tumor hacia la base lingual o la existencia de alguna neoformación sincrónica.

En cuanto a las pruebas de imagen, dependiendo de la zona intraoral que se quiera valorar, se deberían pedir exploraciones concretas puesto que el rendimiento del diagnóstico radiológico varía de unas a otras. Esto no quiere decir que no puedan ser complementarias, pero sí que, para empezar un estudio, se debe afinar en la petición de la que más información pueda dar.

Como norma general, los pacientes con un diagnóstico clínico-patológico de CE intraoral son estudiados con ortopantomografía, TC o RM de la región cérvico-facial ± ecografía cervical y un estudio de extensión con TC toraco-abdominal o PET-TC.

Cuando se valora una masa lingual, desde el punto de vista radiológico, los parámetros que deben ser analizados con TC o RM son: el tamaño tumoral, la extensión hacia la línea media o estructuras adyacentes, la infiltración mandibular o del paquete neurovascular, la DOI y la presencia de extensión extracapsular ganglionar cervical (72).

En el caso de la lengua oral, la prueba Gold standard es la RM con contraste (gadolinio intravenoso) en la que se incluyan secuencias potenciadas en T1 y STIR en el plano coronal, T1 y T2 en el plano axial, T2 en el plano sagital, difusión (DWI) en el plano axial e imágenes post-contraste en los 3 ejes del espacio. Gracias a toda la información obtenida de estas secuencias, es posible, por lo general, analizar los parámetros anteriormente expuestos (72) (figuras 18 y 19).

La TC es útil para el diagnóstico del CE lingual puesto que es capaz de valorar la lesión y su posible relación con la cortical mandibular (73). Sin embargo, debiera ser de segunda elección. La razón por la que se pide mucha TC es la rapidez con la que se realiza y, posiblemente, por la falsa seguridad de los clínicos al interpretar esta prueba. La TC también valora de forma correcta las posibles adenopatías asociadas a esta enfermedad (74) (figuras 20 y 21).

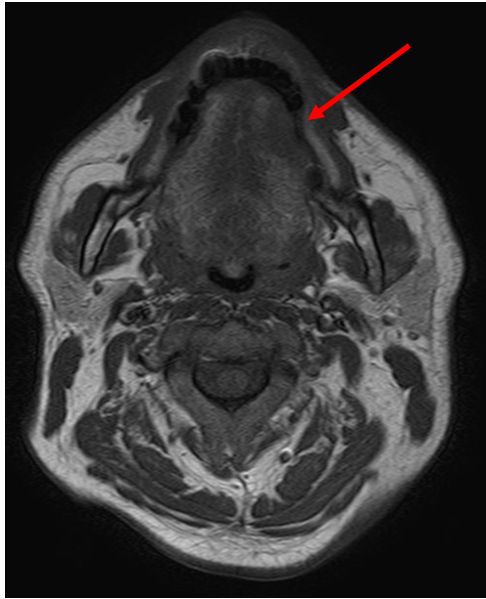


Figura 18. RM axial de CE lingual izquierdo.
Secuencia T1 pre-contraste sin saturación grasa.

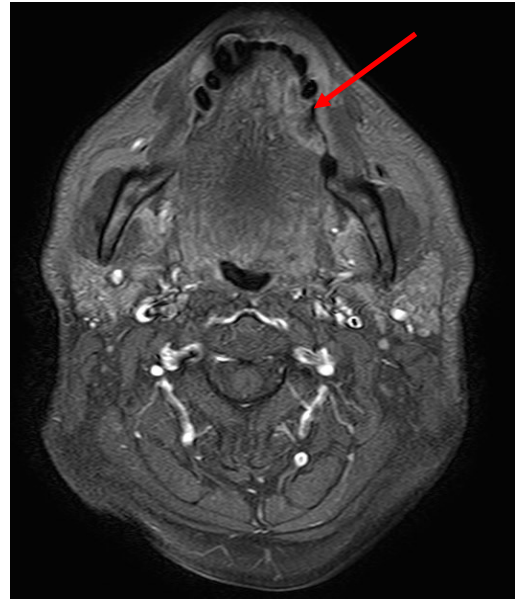


Figura 19. RM axial de CE lingual izquierdo.
Secuencia T1 con contraste y saturación grasa.

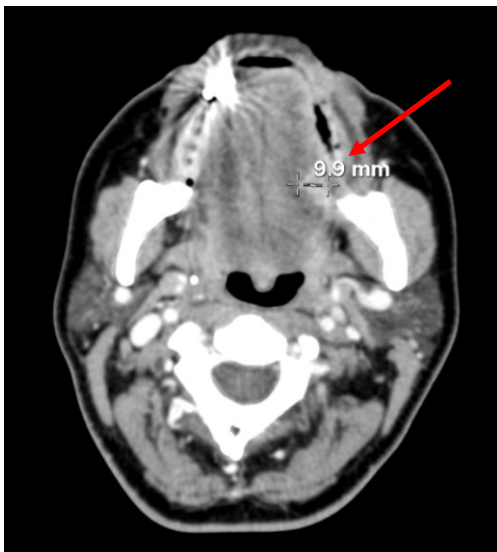


Figura 20. TC axial con contraste.
CE lingual izquierdo.

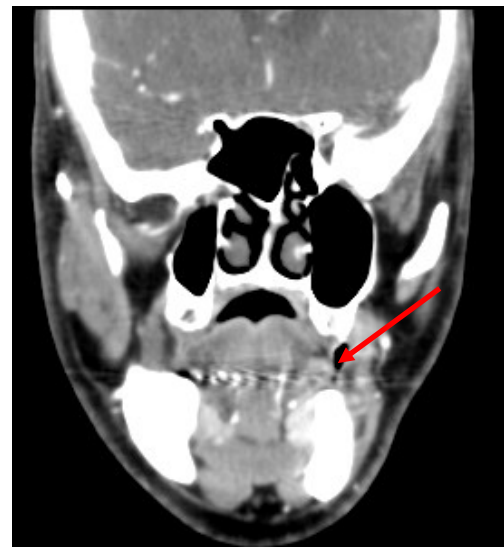


Figura 21. TC coronal con contraste.
CE lingual izquierdo.

La ecografía tiene un papel diagnóstico en la valoración de la diseminación linfática cervical. Así, es útil para caracterizar los ganglios de los cuellos N0 y permite guiar la obtención de muestras de aquellas adenopatías sospechosas (PAAF o BAG). La ecografía

intraoral puede servir de ayuda para valorar la medida del espesor tumoral (TT) e incluso ayudar a planificar, de modo intraoperatorio, los márgenes de resección (75,76).

La PET-TC es útil como estudio de extensión aunque también puede serlo en el diagnóstico inicial del CE lingual de tal manera que, en función del SUV (standardized uptake value), es posible orientar el estadio en el que se encuentra la enfermedad (77).

Cada vez existe más literatura científica acerca de la utilidad de la PET-RM diagnóstica en cabeza y cuello. Aunque su disponibilidad es muy limitada, es probable que en el futuro pueda adquirir un papel relevante (78).

La TC toraco-abdominal, en el contexto del CE lingual, se solicita para determinar si existe diseminación a distancia.

La petición de estas pruebas está condicionada por la disponibilidad de máquinas en los centros hospitalarios (suele haber más TC que RM), por el tiempo de estudio dentro de los aparatos (un estudio de RM implica más tiempo de exploración) y por la existencia de Servicios de Medicina Nuclear (suelen estar en hospitales de tercer nivel).

2.9.- Tratamiento actual del carcinoma epidermoide lingual en estadios iniciales.

El tratamiento del carcinoma epidermoide lingual debe ser entendido desde un punto de vista multidisciplinar. El manejo del paciente oncológico tiene que ser valorado, en conjunto, por distintos especialistas siendo los denominados “comités de tumores”, los órganos de decisión del tratamiento más adecuado para cada paciente. Así, en cabeza y cuello, las actitudes terapéuticas son tomadas entre cirujanos orales y maxilofaciales, otorrinolaringólogos, cirujanos generales, oncólogos médicos y radioterápicos, radiólogos, médicos nucleares, patólogos, endocrinólogos, oftalmólogos y médicos rehabilitadores.

Introducción

El tratamiento de elección preferido de los carcinomas epidermoides linguales en estadios iniciales (I,II) es quirúrgico (79) aunque las guías también avalan el uso definitivo de la radioterapia (37).

La extirpación tumoral con márgenes quirúrgicos de seguridad (1-1,5 cm) debe ser realizada existiendo debate acerca de si la disección cervical es necesaria puesto que son cuellos negativos. Teniendo en cuenta que la diseminación linfática es el factor pronóstico independiente más importante en esta enfermedad y que la linfadenectomía no está exenta de morbilidad, la consiguiente pregunta es: ¿cuál es el manejo adecuado del cuello NO? Aunque clásicamente se ha aceptado que si la probabilidad de extensión ganglionar es mayor del 20% debe tratarse la región cervical (80), existen diferentes opciones valorables: vigilancia y cirugía de rescate si aparecen adenopatías sospechosas, radioterapia a las cadenas ganglionares de drenaje del tumor, técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y disección cervical electiva de entrada o en función de la DOI (esquema 1).

Abordaje tumoral



Unanimidad

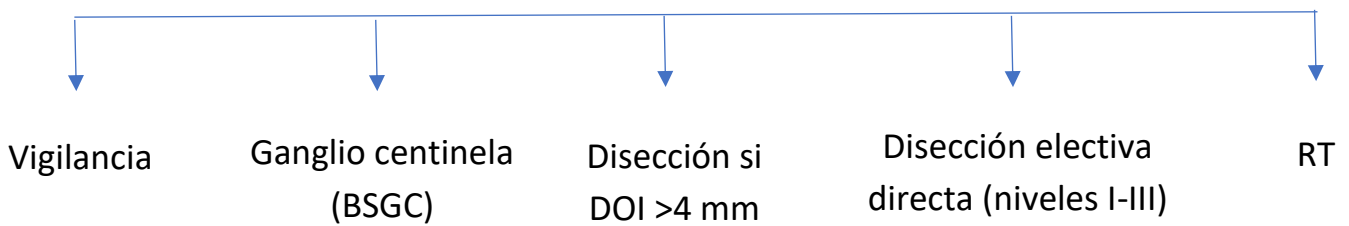


Tumorectomía con márgenes de seguridad (lo más amplios posibles)

Abordaje del cuello



Controversia



Esquema 1. Abordaje terapéutico de los estadios clínicos iniciales del carcinoma epidermoide lingual.

En relación con el manejo de los márgenes, es importante diferenciar entre margen quirúrgico y margen patológico siendo el objetivo de cualquier resección oncológica, conseguir márgenes patológicos libres. Así, el margen quirúrgico es el punto de tejido sano por el que el cirujano realiza la extirpación tumoral y el margen patológico es la distancia que existe entre en el espécimen resecado y la mucosa no infiltrada.

El problema de la cavidad oral es que no se pueden hacer resecciones con márgenes muy amplios puesto que la severidad de las secuelas funcionales y la comunicación oro-cervical postquirúrgica condicionan el postoperatorio y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, con la aparición de las reconstrucciones microquirúrgicas, se pueden efectuar resecciones más extensas y obtener márgenes mayores.

Los márgenes patológicos se dividen en libres (mayor de 5 mm), cercanos (entre 1 y 5 mm) y afectos o positivos (si existe carcinoma infiltrante o in situ en el extremo de la pieza quirúrgica). Para poder conseguir márgenes libres, se recomienda una resección con una distancia intraoral al tumor de alrededor de 1-1,5 cm porque la pieza quirúrgica se retrae tras la extirpación y el procesado anatómico-patológico (66).

La reconstrucción de la lengua persigue dos grandes objetivos: conservar movilidad y ocupar espacio de tal manera que los pacientes vean mermada su funcionalidad lo menos posible. Los defectos linguales resultantes tras la exéresis tumoral de los estadios iniciales pueden solucionarse de diversas maneras:

- Fulguración del lecho quirúrgico.
- Cierre directo: cuando el defecto creado es menor del 25% de la superficie de la lengua (figura 22).
- Colgajos locales/regionales: para defectos entre 25-50% de la lengua o cuando no estén indicados los colgajos libres (81) (figura 23).
- Colgajos microquirúrgicos: a partir de hemiglosectomías (82) (figura 24).



Figura 22. Cierre directo lingual.



Figura 23. Reconstrucción lingual con colgajo FAMM derecho.

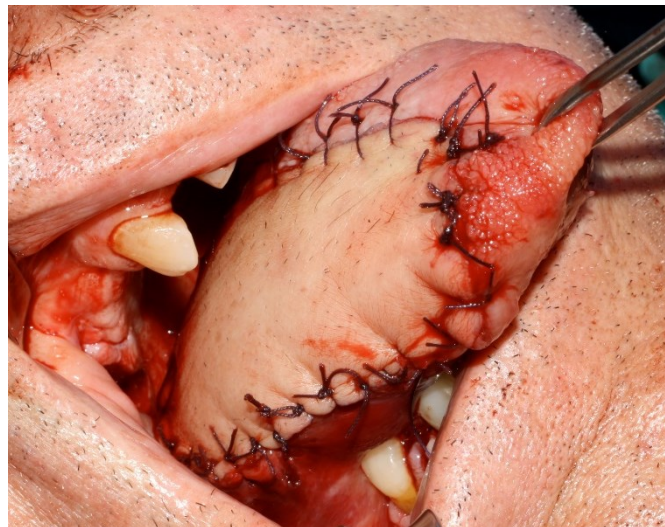


Figura 24. Reconstrucción lingual con colgajo radial.

El tema más controvertido, en estos estadios iniciales, como se ha referido anteriormente, es el manejo del cuello. Según la literatura, la probabilidad de tener adenopatías cervicales positivas es de alrededor de un 30%, lo que significa que se estaría sobretratando al 70% de los pacientes. Si se quiere evitar el sobretratamiento quirúrgico, existe la opción de la vigilancia con PAAF prequirúrgica y seguimiento estrecho con ecografía +/- PAAF cada 6 semanas y cirugía de rescate (83) o radioterapia electiva (84). Sin embargo, las recomendaciones actuales son tratar el cuello N0 de forma quirúrgica,

reservando la radioterapia profiláctica y la vigilancia estrecha con ecografía para pacientes muy seleccionados (85).

La cirugía electiva del cuello N0 puede realizarse de entrada o en función de la DOI, Existen múltiples trabajos que estudian la relación de la profundidad de invasión tumoral con la presencia de adenopatías positivas y la supervivencia en el CE de cavidad oral. En general, si la DOI es de 4 ó 5 mm se recomienda realizar la linfadenectomía (37,86) puesto que el riesgo de tener metástasis ocultas, a partir de ese nivel, es cuatro veces mayor (87). La cirugía cervical del cuello N0 debe incluir los niveles Ia, Ib, IIa, IIb y III (88) considerándose adecuada si el número de ganglios disecados es de 18 (89). En el CE lingual se valora la disección contralateral al tumor si la lesión se aproxima a la línea media o a la base lingual.

La alternativa quirúrgica a la disección profiláctica de cuello es la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) que busca localizar, mediante la inyección previa de un radiotrazador y el uso de una gammacámara y SPECT, las primeras estaciones ganglionares de drenaje del tumor lingual. Con toda la información obtenida de Medicina Nuclear, se interviene al paciente y se localizan y extirpan los ganglios centinelas. Una vez analizados, si son positivos, se realiza la linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico. Existen estudios multicéntricos que avalan su uso con un 99% de tasa de éxito de localización y resultados de sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de 86% y 95% (90) (figura 25).

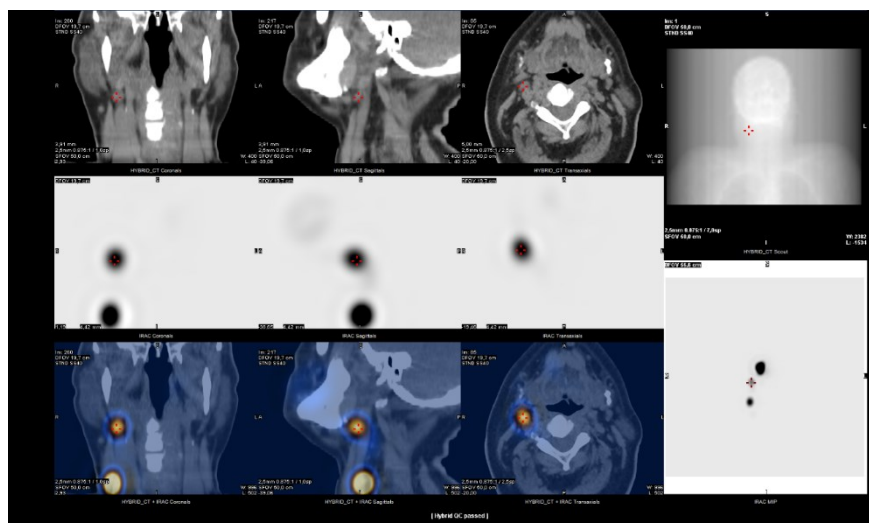


Figura 25. Estudio de Medicina Nuclear para BSGC en CE lingual derecho.

Introducción

El tratamiento adyuvante del lecho tumoral con radioterapia postoperatoria (PORT) debe considerarse, de forma individualizada, en (91):

- pacientes con margen patológico afecto.
- pacientes con dos de los siguientes factores de riesgo: pT4, invasión perineural, invasión linfovascular, margen próximo, DOI > 10 mm (pT3), pobre grado de diferenciación.

En cuanto al tratamiento del cuello con PORT debe valorarse, también de forma individualizada, en (85):

- pacientes con cualquier pN+ con extensión extranodal.
- pacientes pN0 ó pN1+ sin extensión extranodal, cuya disección no haya obtenido el número de ganglios deseados o con factores de riesgo histológico (pT3, invasión perineural e invasión linfovascular).
- pacientes con pN2 ó pN3.

El tratamiento adyuvante con PORT y cisplatino será evaluado en pacientes con cualquier pN+ con extensión extranodal ± margen afecto (59) pudiendo seguir dos esquemas de tratamiento (85):

- Cisplatino a dosis altas ($100\text{mg}/\text{m}^2$) cada 3 semanas, si no existe contraindicación para recibir esta dosis.
- Cisplatino semanal, si no se pueden administrar dosis altas.

Por último, no es objeto de este trabajo analizar el tratamiento de las recidivas loco-regionales de los CE linguales. Como norma general, sólo reseñar que siempre que no incluya criterios de irreseabilidad, es aconsejable valorar la cirugía con posible adyuvancia (PORT, re-irradiación y otros fármacos antineoplásicos).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los fundamentos científicos en los que se basa este proyecto de investigación son los siguientes:

1.- Los tumores más indiferenciados son más invasivos y, por tanto, pueden presentar mayor DOI (92).

2.- A mayor DOI, existen más posibilidades de desarrollar factores histológicos adversos que condicionen el pronóstico de los pacientes como son la infiltración perineural, la infiltración linfovascular o la afectación ganglionar cervical (93–95).

3.- A mayor DOI, hay mayor probabilidad de que disminuya la supervivencia global, el tiempo libre de enfermedad y de que aumenten las recaídas tumorales, tanto loco-regionales como a distancia(95–97) .

La **hipótesis de trabajo** de esta tesis doctoral es la siguiente: “La profundidad de invasión tumoral, **dividida en 3 grupos según la última clasificación de la AJCC**, empeora el pronóstico de los pacientes en estadios iniciales del carcinoma epidermoide lingual”.

OBJETIVOS

4.1.- Objetivo principal:

Analizar el pronóstico de los estadios clínicos iniciales del CE lingual en función de la profundidad de invasión tumoral o **“Depth of Invasion” (DOI)** agrupada según la última clasificación de la AJCC.

Se pretende valorar si aquellos pacientes incluidos en el grupo de máxima profundidad de invasión tumoral (>10 mm) presentan peores parámetros de tiempo libre de enfermedad y supervivencia global que aquellos situados en los grupos con DOI más baja (<5 mm y 5-10 mm).

4.2- Objetivos secundarios:

1.- Analizar la disparidad existente entre la “T” clínica y la “T” patológica, en función de la DOI.

2.- Describir la variación del estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC y valorar como influye la DOI en dicho cambio.

3.- Valorar la correlación entre la DOI (dividida en 3 grupos según la última clasificación de la AJCC) y la existencia de ganglios cervicales patológicos.

4.- Valorar la relación existente entre la DOI y la infiltración perineural, la infiltración linfovascular y el grado de diferenciación tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño y justificación.

Se diseña un estudio, postautorización del Comité de Ética e Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (figura 26), **observacional de tipo longitudinal retrospectivo de una serie de casos**. Este tipo de estudio permite, en la muestra seleccionada, describir determinadas características y variables de interés en pacientes que comparten una misma patología. Gracias al diseño, se podrá evaluar si la DOI influye en determinados parámetros clínicos, pronósticos e histológicos de los estadios iniciales del CE lingual.



DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

D^a. Camino Sarobe González, Secretaria Técnica del COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional No-EPA:

Código maxilohgugm01/2020

TÍTULO: "Importancia y relevancia clínico-patológica de la profundidad de invasión tumoral en los estadios iniciales del carcinoma epidermoide lingual"

Protocolo versión 2. Fecha: 30/06/2020.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se acepta la exención para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite **dictamen favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. Ignacio Navarro Cuéllar / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Figura 26. Dictamen favorable del CEIM.

5.2. Marco del estudio.

El estudio se encuadra en la población de la Comunidad Autónoma de Madrid, la cual es una única gran área de Salud desde el año 2010 (año de inicio del estudio). Desde un punto de vista global, la población total de la Comunidad en el año 2019 es de 6.663.394 habitantes de los cuales alrededor del 52% son mujeres y el 48% hombres, habiendo aumentado en alrededor de 215.000 personas en los últimos 10 años y habiéndose mantenido el porcentaje respecto al género. Respecto a la edad, y teniendo

Material y Métodos

en cuenta que el CE de cavidad oral se presenta primordialmente en pacientes mayores de 55 años, cabe destacar que casi el 30% de los habitantes de Madrid son mayores de 55 años y cerca del 18% tiene más de 65 años. Esto supone un envejecimiento de 3 puntos porcentuales en ambos rangos de edad, respecto al año 2010.

El HGUGM se encarga de atender, mayoritariamente, a la población residente en la denominada Dirección General del Sureste, que abarca los municipios de la zona sureste de la Comunidad de Madrid, alrededor del eje de la carretera nacional III, el Corredor del Henares y los distritos municipales de Moratalaz, Retiro, Puente de Vallecas, Villa de Vallecas y Vicálvaro (98).

El servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HGUGM atiende una población total de 1.236.677 habitantes. Este número elevado de personas se corresponde con la suma de la población correspondiente al HGUGM (321.500 habitantes) y de otros centros que derivan enfermos por carecer de Cirugía Maxilofacial. Así, el Hospital Severo Ochoa de Leganés, el Hospital de Fuenlabrada, el Hospital del Sureste en Arganda del Rey y el Hospital Infanta Leonor de Vallecas, con poblaciones aproximadas de 193.000, 226.000, 183.000 y 307.000 habitantes respectivamente derivan enfermos para ser valorados.

5.3. Población de estudio.

Se estudian aquellos pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide lingual, entre los años 2010 y 2019, que cumplan los siguientes criterios:

5.3.1 Criterios de inclusión:

Para poder ser incluido en el estudio se han de cumplir **TODOS** los siguientes criterios:

- Estadios clínicos iniciales del carcinoma epidermoide lingual (cT1, cT2, cN0, estadios I, II) según la séptima edición de la AJCC.
- Pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

- Pacientes cuya intervención consistiera en la extirpación tumoral y linfadenectomía cervical asociada.
- Márgenes quirúrgicos de resección negativos para afectación tumoral.

5.3.2.- Criterios de exclusión:

Para poder ser incluido en el estudio no se puede cumplir **NINGUNO** de los siguientes criterios:

- Enfermedad que sobrepase los dos tercios anteriores de la lengua.
- Pacientes en cuyas historias clínicas no se localicen las variables a estudio.
- Pacientes tratados previamente de carcinoma de cavidad oral (cirugía, radioterapia o quimioterapia).

5.4. Definición operativa de variables.

Se analizó qué variables clínico-patológicas podrían ser útiles para realizar una buena valoración de la influencia de la DOI en la enfermedad. De todas ellas, sólo se excluyeron la reacción linfocitaria peritumoral y el patrón de invasión del carcinoma por la difícil reproducibilidad de resultados entre los diferentes patólogos.

Las variables de interés estudiadas se clasificaron en los siguientes grupos:

- variables demográficas: género, edad, edad estratificada, fumador, bebedor.
- variables clínicas: tamaño clínico del tumor, localización del tumor, TC diagnóstico, RM diagnóstica, ecografía diagnóstica, tamaño radiológico del tumor, reconstrucción, tipo de vaciamiento, RT y QT postoperatoria.
- variables histológicas: grado de diferenciación tumoral, invasión perineural, invasión linfovascular, pT según tamaño, pT según la 7ª y 8ª edición de la AJCC, positividad del cuello, afectación extracapsular, tipo de pN, pN según la 7ª y 8ª edición de la AJCC, estadiaje de la 7ª y 8ª edición de la AJCC y cambio de estadiaje.
- variables de control evolutivo: recidiva loco-regional, recidiva a distancia, recidiva total y mortalidad.

5.5. Fuentes de información.

Las fuentes de información a partir de la cual se identifican los pacientes candidatos a entrar en el estudio son:

- Archivo de partes de quirófano del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HGUGM.
- Historias clínicas del HGUGM (HCIS).
- Archivo de muestras histológicas del Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM.

5.6. Proceso de selección de y tamaño de la muestra.

La muestra seleccionada, determinada a partir de un muestreo no probabilístico, comprende pacientes que estuviesen en estadios clínicos iniciales (I y II) de CE lingual y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

En una primera fase se identifican, mediante la información de los partes de quirófano y las historias clínicas aquellos pacientes diagnosticados de CE de lengua oral en estadios iniciales y que no hayan sido tratados previamente de otros carcinomas intraorales. De este primer análisis se obtienen un total de 90 registros. Una vez revisadas las variables demográficas, clínicas y los informes de hoja quirúrgica, se desestimaron 14 candidatos resultando un tamaño muestral de 76 enfermos.

En un segundo periodo, se revisaron las pruebas de imagen. Se solicitó a una adjunta (I.H.) del Servicio de Radiodiagnóstico (sección de Neuro-radiología), la revisión de aquellas TC donde existían dudas acerca del tamaño de la lesión, de la presencia de adenopatías patológicas y de la afectación de estructuras vecinas. Se decidió medir la DOI radiológica en aquellos enfermos que tenían RM diagnóstica por la implicación que tiene esta prueba de imagen en la determinación de la DOI prequirúrgica y por la gran distorsión

Material y Métodos

que los artefactos metálicos, secundarios a tratamientos dentales, producen principalmente en la TC. Para valorar el tamaño y la DOI en la RM (figuras 26 y 27) se utilizó la secuencia axial T1 con contraste intravenoso (gadolinio) y saturación grasa. Si no fue posible valorar esta secuencia se midió en T1 o T2 sin contraste intravenoso, secuencias menos afectadas por el artefacto paramagnético. En este proceso se excluyeron 9 pacientes por presentar tumores que invadían estructuras vecinas (suelo de boca o musculatura extrínseca) o cuellos radiológicamente positivos.

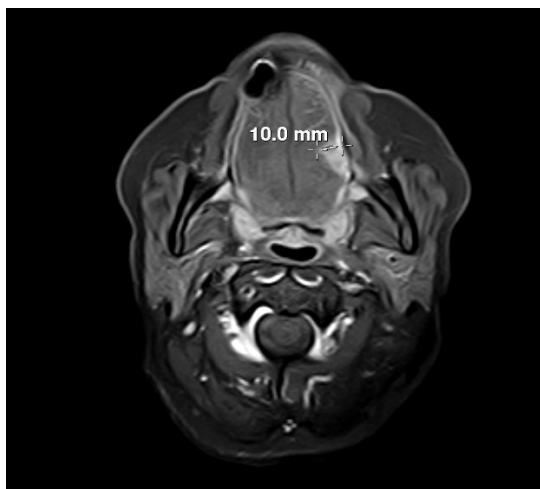


Figura 27. RM axial de CE lingual izquierdo. Secuencia T1 con contraste y saturación grasa.

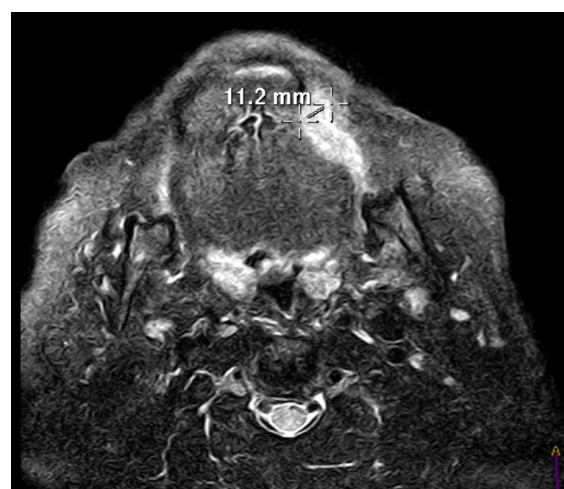


Figura 28. RM axial de CE lingual izquierdo. Secuencia T2 con saturación grasa.

En una tercera fase, se pidió a un adjunto del Servicio de Anatomía Patológica (F.A.) del HGUGM que revisara en los cristales histológicos (hematoxilina-eosina) el grado de diferenciación tumoral, la invasión perineural, la invasión linfovascular y la profundidad de invasión (figuras 28 y 29). La profundidad de invasión tumoral se midió mediante la regla incorporada al microscopio convencional. La información del resto de variables histológicas se obtuvo de los informes de Anatomía Patológica. De los 67 individuos restantes, en esta fase, se descartaron 6 enfermos resultando un tamaño muestral final de 61 pacientes.

Material y Métodos

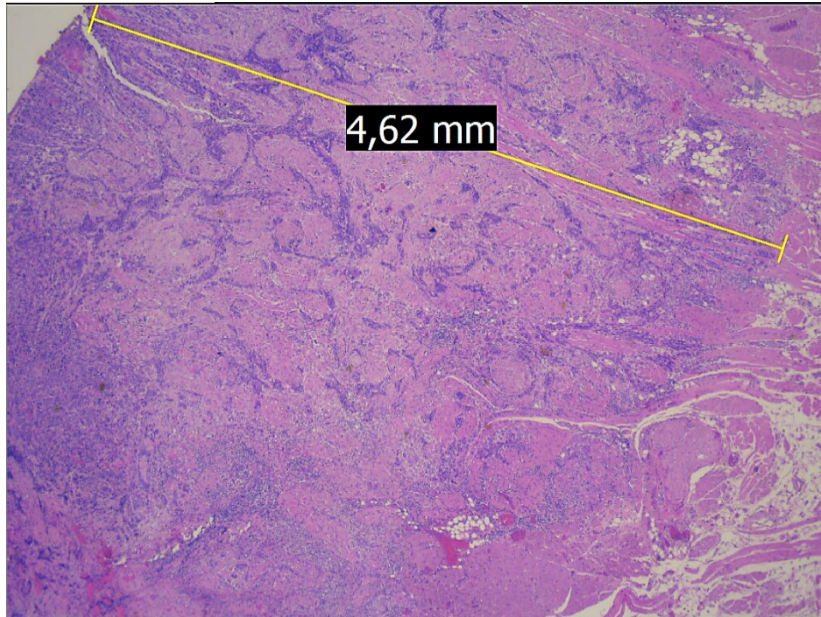


Figura 29 (1,6 aumentos). H-E. Medición de DOI.

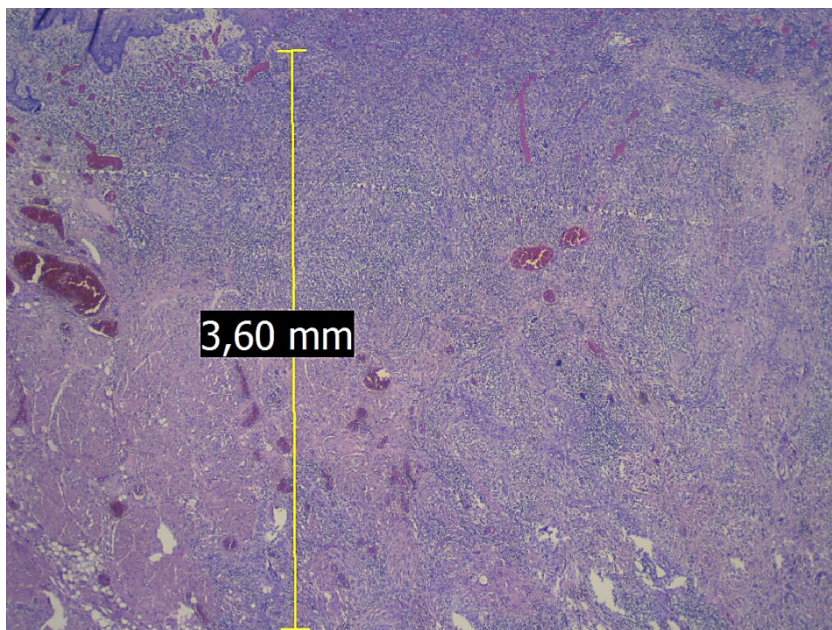
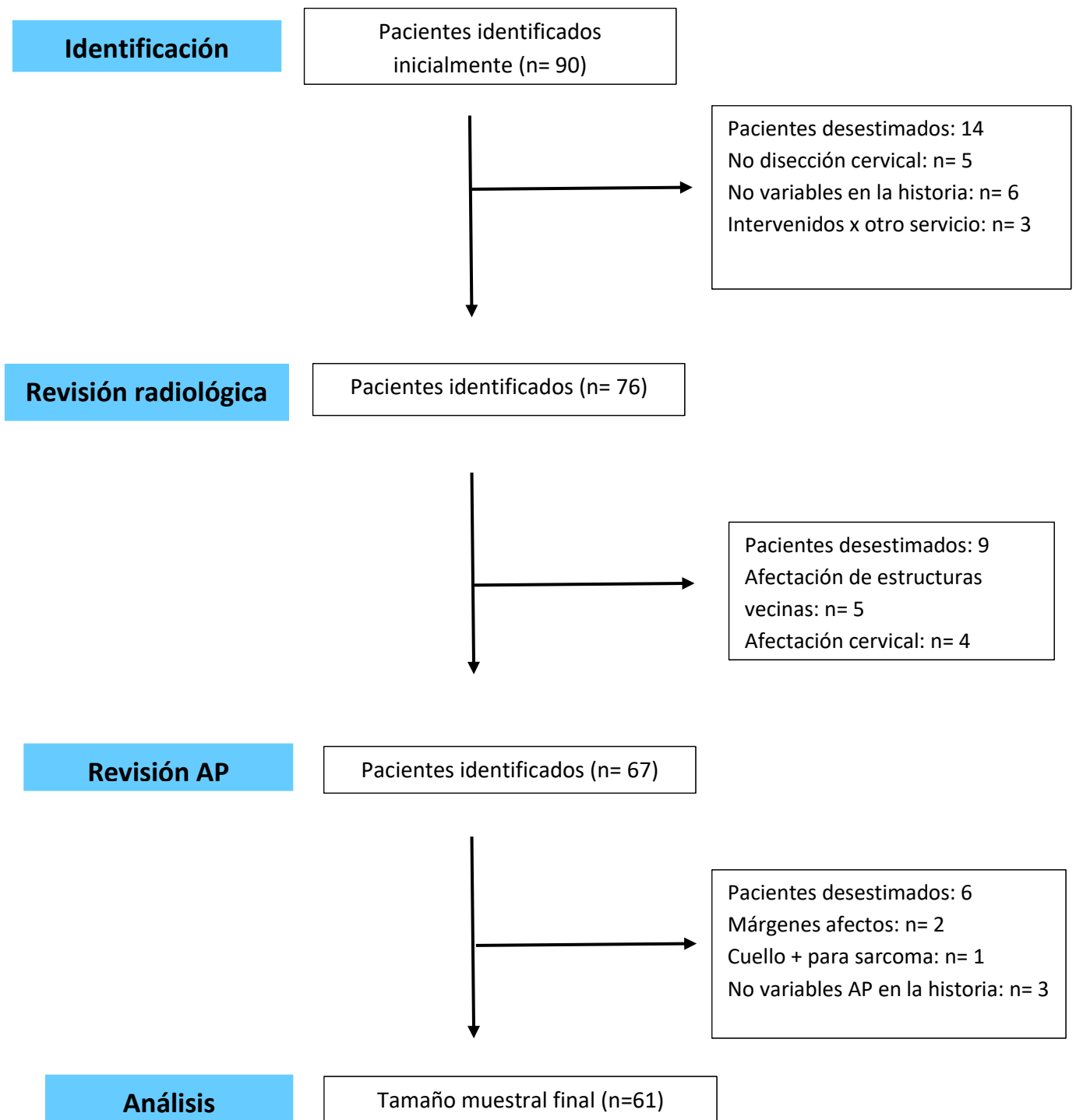


Figura 30. (1,6 aumentos). H-E. Medición de DOI.

Si en algún momento de este proceso, hubo algún dato discordante, se volvió a revisar la información clínico-patológica de los pacientes valorando si cumplían los criterios establecidos (esquema 2).

Material y Métodos



Esquema 2. Diagrama de flujo. Obtención de tamaño muestral.

5.7. Manejo y análisis de los datos.

Los datos obtenidos de las variables cualitativas y cuantitativas descritas en el estudio se recogieron inicialmente en un cuaderno de recogida de datos (tabla Excel), para posteriormente integrarse en una base de datos anonimizada.

Se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables agrupados en aspectos demográficos, clínicos, histológicos y de evolución clínica. Los resultados se presentaron como frecuencia y porcentaje en cada grupo de análisis para variables cualitativas y como media \pm desviación estándar de la media para variables cuantitativas. Se realizó un análisis de distribución de normalidad mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov. El análisis de distribución de frecuencias entre los diferentes grupos de interés se realizó mediante chi-cuadrado (χ^2) y test exacto de Fisher, adicionalmente. La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo por comparación de medias entre los diferentes grupos de interés, a través del test no paramétrico Kruskal Wallis y U de Mann-Withney. Para analizar la influencia del marcador histopatológico DOI sobre la supervivencia global, tiempo libre de enfermedad y recidivas (medidas desde la fecha de intervención quirúrgica hasta la aparición de eventos) se realizaron análisis de supervivencia, mediante funciones de supervivencia de Kaplan-Meier (KM), así como la representación gráfica de las curvas KM. Se determinó la diferencia entre estadios patológicos de T según DOI mediante el test de Log-Rank de las curvas. En la fase estadística analítica, se trabajó con un error tipo 1 de doble cola, estableciéndose significancia estadística para valores P inferiores a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 25.0.

5.8. Limitaciones del estudio.

La principal limitación de este estudio es que es retrospectivo. Al tratarse de un estudio retrospectivo, se pierden los beneficios del seguimiento prospectivo, y limita notablemente el control sobre las posibles fuentes de sesgo.

Otras posibles limitaciones del trabajo son:

- Márgenes no afectos: puede condicionar parcialmente las conclusiones puesto que se dejan fuera a aquellos con enfermedad positiva en los

Material y Métodos

- márgenes de resección, los cuales, en principio, debieran tener peor pronóstico.
- Tamaño muestral: es bajo como para poder realizar un análisis multivariante que permita obtener más conclusiones.
- Existen 2 grupos clínicos (cT1 y cT2) y 3 grupos anatómo-patológicos (pT1, pT2 y pT3). Este hecho puede generar algún sesgo a la hora de realizar el análisis estadístico.

RESULTADOS

A continuación, se exponen los resultados de la siguiente manera:

- 1.- Resultados del análisis descriptivo de la población total.
- 2.- Resultados del análisis descriptivo por subgrupos poblacionales en función de T patológico según DOI.
- 3.- Resultados del análisis de los objetivos principal y secundarios.

6.1.- Análisis descriptivo de la población total.

A continuación, se exponen mediante las tablas 10-13 las características demográficas, clínicas, histológicas y de control evolutivo de la población total a estudio (n=61).

Tabla 10. Distribución de las características demográficas de la población a estudio.

Variable	Categoría	Población total (n=61) N (%)
*Edad (años)		59,72 ± 15,74
Edad (años)	menor de 40	5 (8,2%)
	40 - 60	25 (41,0%)
	mayor de 60	31 (50,8%)
Género	Varón	40 (65,6%)
	Mujer	21 (34,4%)
Fumador	No	35 (57,4%)
	Si	26 (42,6%)
Bebedor	No	50 (82,0%)
	Si	11 (18,0%)

* variable edad se presenta como media ± desviación estándar de la media.

En general, el perfil del paciente estudiado es un varón de aproximadamente 60 años sin factores de riesgo asociados (consumo de tabaco y alcohol). Sólo el 18% de la población se declaró bebedora, mientras que el porcentaje de fumadores fue cercano al 43%.

Tabla 11. Distribución de las características clínicas de la población a estudio.

Variable	Categoría	Población total (n=61) N (%)
Tamaño clínico del tumor (cm)	T1 (menor de 2)	27 (44,3%)
	T2 (2-4)	34 (55,7%)
Localización del tumor	Borde lateral	50 (82%)
	Cara dorsal (submucoso)	2 (3,3%)
	Cara ventral	9 (14,7%)
TC diagnóstico	No	1 (1,6%)
	Si	60 (98,4%)
Ecografía diagnóstica	No	60 (98,4%)
	Si	1 (1,6%)
RM diagnóstica	No	47 (77,0%)
	Si	14 (23,0%)
Tamaño radiológico del tumor (cm)	No valorable	24 (39,3%)
	T1 (menor de 2)	23 (37,7%)
	T2 (2-4)	14 (23%)
Profundidad de invasión radiológica (r-DOI) (cm)	No valorable	48 (78,7%)
	rT1 (menor de 5)	1 (1,6%)
	rT2 (5-10)	10 (16,4%)
	rT3 (mayor de 10)	2 (3,3%)
Reconstrucción	Cierre directo/granulación	28 (45,9%)
	Colgajo local	15 (24,6%)
	Microcirugía	18 (29,5%)
Tipo de vaciamiento	Unilateral	33 (54,1%)
	Bilateral	28 (45,9%)
Radioterapia Postoperatoria	No	32 (52,5%)
	Si	29 (47,5%)
Quimioterapia postoperatoria	No	59 (96,7%)
	Si	2 (3,3%)

Desde un punto de vista clínico, es reseñable que la distribución de los tumores según su tamaño es prácticamente simétrica entre los T1 y los T2, siendo el borde lateral lingual la localización más frecuente de aparición lesional (82%). La utilización de la ecografía preoperatoria fue anecdótica (1 caso), siendo todos los pacientes salvo uno estudiados mediante TC. El porcentaje de enfermos a los que se les realizó una RM diagnóstica fue únicamente del 23% lo que probablemente esté relacionado con la rapidez con la que se obtiene una TC frente a la RM. Un dato interesante es que tanto el tamaño radiológico del tumor, así como la profundidad de invasión radiológica (r-DOI) no pudieron ser valorados en aproximadamente el 39% y 79% de los pacientes respectivamente. Esto se debe a la presencia de amalgamas y artefactos dentales o a la superficialidad de algunos tumores.

Casi la mitad de los pacientes fueron reconstruidos mediante un cierre directo y algo más del 50% de los enfermos fueron sometidos a un vaciamiento cervical unilateral y tratados con PORT. Sólo en dos casos se estimó la necesidad de tratar de forma adyuvante con QT.

Tabla 12. Distribución de las características histológicas de la población a estudio.

Variable	Categoría	Población total (n=61) N (%)
*Profundidad de invasión tumoral (mm)		9,03 ± 5,34
Grado de diferenciación tumoral	Bien	11 (18,0%)
	Moderado	44 (72,2%)
	Pobre	6 (9,8%)
Invasión perineural	No	37 (60,7%)
	Si	24 (39,3%)
Invasión linfovascular	No	56 (91,8%)
	Si	5 (8,2%)
T patológico según DOI (cm)	pT1 (menor de 5)	17 (27,9%)
	pT2 (5-10)	24 (39,43%)
	pT3 (mayor de 10)	20 (32,8%)
T patológico según tamaño (cm)	pT1 (menor de 2)	30 (49,2%)
	pT2 (2-4)	28 (45,9%)
	pT3 (mayor de 4)	3 (4,9%)
T patológico de la 7ª edición de la AJCC	pT1	30 (49,2%)
	pT2	28 (45,9%)
	pT3	3 (4,9%)
T patológico de la 8ª edición de la AJCC	pT1	15 (24,6%)
	pT2	25 (41,0%)
	pT3	21 (34,4%)
Cuello histológico positivo	No	40 (65,6%)
	Si	21 (34,4%)
Cuello histológico	pN0	40 (65,5%)
	pN+ ipsilateral	17 (27,9%)
	pN+ bilateral	4 (6,6%)
Afectación extracapsular	No	59 (95,1%)
	Si	3 (4,9%)

Resultados

Cuello histológico según la 7ª edición de la AJCC	pN0	40 (65,6%)
	pN1	10 (16,4%)
	pN2b	7 (11,5%)
	pN2c	4 (6,5%)
Cuello histológico según la 8ª edición de la AJCC	pN0	40 (65,6%)
	pN1	9 (14,8%)
	pN2a	1 (1,6%)
	pN2b	6 (9,8%)
	pN2c	3 (4,9%)
	pN3b	2 (3,3%)
Estadíaje según la 7ª edición de la AJCC	Estadio I	24 (39,3%)
	Estadio II	15 (24,7%)
	Estadio III	11 (18,0%)
	Estadio IVa	11 (18,0%)
Estadíaje según la 8ª edición de la AJCC	Estadio I	13 (21,3%)
	Estadio II	19 (31,1%)
	Estadio III	17 (27,9%)
	Estadio IVa	10 (16,4%)
	Estadio IVb	2 (3,3%)
Cambio de estadíaje	No hay cambios	43 (70,5%)
	Por la pT	15 (24,6%)
	Por la pN	3 (4,9%)

* variable profundidad de invasión tumoral se presenta como media \pm desviación estándar de la media.

El 72% de los pacientes presentaron un grado de diferenciación tumoral moderado, visualizándose invasión linfovascular en únicamente 5 enfermos. Cerca del 34% de la muestra tuvo adenopatías patológicas, siendo anecdótica la afectación extracapsular (3 pacientes).

Resultados

Un hecho relevante es la diferencia existente entre el T patológico de la séptima y de la octava edición de la AJCC. Como se aprecia en la tabla, según la séptima edición sólo el 5% de los enfermos son pT3 mientras que en la octava esa cifra aumenta hasta el 34%. Esto se explica por la importancia otorgada a la DOI en la octava edición.

En la variable de cuello histológico no existe la categoría N2a en la séptima edición puesto que no hubo enfermos con adenopatías con un tamaño comprendido entre 3 y 6 centímetros. Sin embargo, sí se incluye un paciente en dicha categoría de la octava edición puesto que presentó un ganglio patológico con afectación extracapsular (ENE+) y un tamaño menor de 3 cm. La categoría pN3b tampoco tiene representación en la séptima edición mientras que sí se pueden incluir 2 pacientes en la octava edición debido a que presentan más de una adenopatía cervical positiva teniendo, al menos una de ellas, ENE.

En la variable estadiaje según la séptima edición, no existen las categorías IVb y IVc, puesto que no hubo pacientes N3 o con enfermedad metastásica (M1). Sin embargo, atendiendo a la octava edición, sí se incluye la categoría IVb puesto que hubo dos pacientes pN3b.

Alrededor del 30% de la muestra (18 pacientes) sufrió un cambio de estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición. Dicha modificación se produjo, mayoritariamente, por la categoría T.

Tabla 13. Distribución de las características de evolución clínica de la población a estudio.

Variable	Categoría	Población total (n=61) N (%)
Recidiva loco-regional	No	47 (77,0%)
	Si	14 (23,0%)
Recidiva a distancia	No	56 (91,8%)
	Si	5 (8,2%)
Recidiva total	No	47 (77,0%)
	Si	14 (23,0%)
Muerte	No	49 (80,3%)
	Si	12 (19,7%)

Cabe destacar que la recidiva loco-regional y total presentan los mismos valores (23% de la muestra) puesto que los 5 pacientes que presentaron recidiva a distancia, también lo hicieron a nivel loco-regional. Un 20% de la muestra había fallecido a fecha de cierre de estudio.

6.2.- Análisis descriptivo por subgrupos poblacionales en función de T patológico según doi.

A continuación, se exponen mediante las tablas 14-17, las características demográficas, clínicas, histológicas y de control evolutivo de la población total a estudio dividida en 3 subgrupos:

- Subgrupo poblacional pT1 según DOI (n=17): DOI menor o igual a 5 milímetros.
- Subgrupo poblacional pT2 según DOI (n=24): DOI entre 5 y 10 milímetros.
- Subgrupo poblacional pT3 según DOI (n=20): DOI mayor de 10 milímetros.

Resultados

Tabla 14. Distribución de las características demográficas en función de T patológico según DOI.

Variable	Categoría	Población pT1 % (IC 95)	Población pT2 % (IC 95)	Población pT3 % (IC 95)	Valor p
*Edad (años)		63,47 ± 17,80	58,04 ± 15,32	58,55 ± 14,65	0,411
Edad (años)	menor de 40	40,0% (9,4%-79,1)	60,0% (20,9-90,6)	0,0%	0,357
	40-60	20,0% (8,1-38,4)	36,0% (19,5-55,5)	44,0% (26,1-63,2)	
	mayor de 60	32,3% (17,9-49,7)	38,7% (23,2-56,2)	29,0% (15,4-46,3)	
Género	Varón	35,0% (21,7-50,4)	35,0% (21,7-50,4)	30,0% (17,6-45,2)	0,228
	Mujer	14,3% (4,2-33,4)	47,6% (27,7-68,1)	38,1% (19,9-59,3)	
Fumador	No	22,9% (11,4-38,5)	40,0% (25,1-56,5)	37,1% (22,7-52,7)	0,542
	Si	34,6% (18,7-53,7)	38,5% (21,8-57,6)	26,9% (12,9-45,7)	
Bebedor	No	28,0% (17,0-41,4)	38,0% (25,5-51,8)	34,0% (22,1-47,7)	0,881
	Si	27,3% (8,3-56,5)	45,4% (20,0-73,0)	27,3% (8,3-56,5)	

* variable edad se presenta como media ± desviación estándar de la media.

No se encontraron diferencias significativas en la distribución, entre las diferentes categorías de las variables analizadas en los distintos grupos poblacionales, en función de T patológico según DOI.

Como hechos relevantes, cabe destacar que la población pT1 presentaba una media de edad ligeramente mayor (5 años) que los subgrupos pT2 y pT3 y que ningún paciente menor de 40 años (n=5) presentó un tumor pT3 (DOI > 10 mm).

Resultados

Tabla 15. Distribución de las características clínicas en función de T patológico según DOI.

Variable	Categoría	Población pT1 % (IC 95)	Población pT2 % (IC 95)	Población pT3 % (IC 95)	Valor p
Tamaño clínico del tumor (cm)	T1 (menor de 2)	48,1% (30,3-66,4)	37,1% (20,9-55,8)	14,8% (5,2-31,5)	0,002
	T2 (2-4)	11,8% (4,1-25,6)	41,2% (25,9-57,9)	47,0% (31,1-63,5)	
Localización del tumor	Borde lateral	30,0% (18,7-43,6)	36,0% (23,8-49,8)	34,0% (22,1-47,7)	0,726
	Cara dorsal (submucoso)	0,0%	50,0% (6,1-93,9)	50,0% (6,1-93,9)	
	Cara ventral	22,2% (4,9-54,4)	55,6% (25,4-82,7)	22,2% (4,9-54,4)	
TC diagnóstico	No	0,0%	0,0%	100,0%	0,353
	Si	28,3% (18,1-40,6)	40,0% (28,3-52,6)	31,7% (21,0-44,1)	
Ecografía diagnóstica	No	28,3% (18,1-40,6)	38,4% (26,8-50,9)	33,3% (22,4-45,8)	0,457
	Si	0,0%	100,0%	0,0%	
RM diagnóstica	No	27,7% (16,5-41,5)	40,4% (27,3-54,7)	31,9% (20,0-46,0)	0,946
	Si	28,6% (10,5-54,5)	35,7% (15,1-65,5)	35,7% (15,1-65,5)	
Tamaño radiológico del tumor (cm)	No valorable	33,3% (17,2-53,2)	45,8% (27,3-65,3)	20,9% (8,4-39,8)	0,048
	T1 (menor de 2)	39,1% (21,4-59,4)	30,4% (14,8-50,7)	30,5% (14,8-50,7)	
	T2 (2 -4)	0,0%	42,9% (20,3-68,1)	57,1% (31,9-79,7)	
Profundidad de invasión radiológica (r-DOI) (cm)	No valorable	27,1 % (16,1-40,7)	39,6% (26,7-53,7)	33,3% (21,3-47,3)	0,276
	rT1 (menor de 5)	100,0%	0,0%	0,0%	
	rT2 (5-10)	30,0 % (9,3-60,6)	50,0% (22,74-77,6)	20,0% (4,4-50,3)	
	rT3 (mayor de 10)	0,0%	0,0%	100,0%	
Reconstrucción	Cierre directo o granulación	50,0% (32,2-67,8)	50,0% (32,2-67,8)	0,0%	< 0,001
	Colgajo loco-regional	6,6% (0,7-27,2)	46,7% (23,9-70,6)	46,7% (23,9-70,6)	
	Microcirugía	11,1% (2,4-31,1)	16,7% (4,9-38,1)	72,2% (49,4-88,5)	

Resultados

Tipo de vaciamiento	Unilateral	39,4% (22,4-54,8)	51,5% (36,2-69,5)	9,1% (2,7-23,0)	< 0,001
	Bilateral	14,3% (5,0-30,5)	25,0% (11,9-42,9)	60,7% (42,3-77)	
Radioterapia postoperatoria	No	43,8% (27,7-60,9)	50,0% (33,3-66,7)	6,2% (1,3-18,6)	< 0,001
	Si	10,3% (3,0-25,1)	27,6% (14,0-45,4)	62,1% (44-77,9)	
Quimioterapia postoperatoria	No	28,8% (18,5-41,2)	39,0% (27,3-51,7)	32,2% (21,4-44,8)	0,663
	Si	0,0%	50,0% (6,1-93,9)	50,0% (6,1-93,9)	

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución, entre T patológico según DOI (dividida en 3 subgrupos) y las distintas categorías de las siguientes variables:

- Tamaño clínico del tumor.
- Tamaño radiológico del tumor.
- Tipo de vaciamiento cervical.
- Tipo de reconstrucción.
- Tratamiento postoperatorio con radioterapia.

En lo que al tamaño tumoral se refiere, cerca del 50% de los tumores categorizados como T2 se convirtieron en pT3 al analizar la DOI mientras que este porcentaje fue sólo de aproximadamente el 15% en los T1. En general, alrededor del 50% de los pacientes aumentaron su pT al considerar la DOI, lo que ensalza su importancia para clasificar correctamente la categoría T de los tumores.

No se le puede dar mucha relevancia clínica al hecho de encontrar diferencias significativas cuando se analizan las categorías del tamaño radiológico del tumor respecto a la población dividida por T patológico según DOI. Esto se debe, como se ha descrito antes, a la imposibilidad de valorar la dimensión en cerca del 40% de la muestra, en probable relación con la presencia de amalgamas y artefactos dentarios.

Resultados

En cuanto al tipo de vaciamiento cervical, de los 28 pacientes que recibieron un vaciamiento bilateral, el 82% eran clínicamente T2 siendo remarcable el hecho de que el 60% de los pacientes que recibieron una disección bilateral se clasificaron en el grupo pT3 mientras que sólo el 9% de los sometidos a linfadenectomía unilateral fueron designados a este mismo subgrupo.

El 50% de los pacientes reconstruidos con un cierre directo o fulguración del lecho quirúrgico estaban subclasificados en el grupo de los pT1 mientras que el 72% de las técnicas microquirúrgicas fueron empleadas en los pacientes pT3.

Es muy relevante el hecho de que el 62% de los pacientes que recibieron PORT eran pT3 mientras que cerca del 44% de los que no fueron irradiados se clasificaron como pT1.

Las variables clínicas con distribución **no** significativa respecto a T patológico según DOI fueron las siguientes: localización tumoral, las diferentes pruebas diagnósticas (TC, RM y la ecografía) y el tratamiento postoperatorio con quimioterapia.

Resultados

Tabla 16. Distribución de las características histológicas en función de T patológico según DOI.

Variable	Categoría	Población pT1 % (IC 95)	Población pT2 % (IC 95)	Población pT3 % (IC 95)	Valor p
*DOI (mm)		3,41 ± 1,32	7,88 ± 1,96	15,20 ± 3,73	< 0,001
Grado de diferenciación tumoral	Bien	63,6% (34,8-86,3)	18,2% (4,0-46,7)	18,2% (4,0-46,7)	0,034
	Moderado	22,7% (12,3-36,6)	40,9% (27,3-55,6)	36,4% (23,4-51,1)	
	Pobre	0,0%	66,7% (28,6-92,3)	33,3% (7,7-71,4)	
Invasión perineural	No	40,5% (25,9-96,6)	40,5% (25,9-96,6)	19,0% (8,9-33,6)	0,004
	Si	8,3% (1,8-24,1)	37,5% (20,4-57,4)	54,2% (34,7-72,7)	
Invasión linfovascular	No	30,4% (19,5-43,2)	37,5% (25,7-50,5)	32,1% (21,0-45,0)	0,334
	Si	0,0%	60,0% (20,9-90,6)	40,0% (9,4-79,1)	
T patológico según tamaño (cm)	pT1 (menor de 2)	50,0% (32,8-67,2)	40,0% (24,0-57,8)	10,0% (2,9-24,3)	0,001
	pT2 (2-4)	7,1% (1,5-21,0)	39,3% (23,0-57,7)	53,6% (35,5-70,9)	
	pT3 (mayor de 4)	0,0%	33,3% (3,9-82,3)	66,7% (17,7-96,1)	
T patológico de la 7ª edición de la AJCC	pT1	50,0% (32,8-67,2)	40,0% (24,0-57,8)	10,0% (2,9-24,3)	0,001
	pT2	7,1% (1,5-21,0)	39,3% (23,0-57,7)	53,6% (35,5-70,9)	
	pT3	0,0%	33,3% (3,9-82,3)	66,7% (17,7-96,1)	
T patológico de la 8ª edición de la AJCC	pT1	100,0%	0,0%	0,0%	< 0,001
	pT2	8,0% (1,7-23,0)	92,0% (76,7-98,3)	0,0%	
	pT3	0,0%	4,8% (0,5-20,2)	95,2% (79,8-99,5)	
Cuello histológico positivo	No	35,0% (21,7-50,4)	45,0% (30,4-60,3)	20,0% (9,9-30,2)	0,012
	Si	14,3% (4,2-33,4)	28,6% (12,9-49,7)	57,1% (36,2-76,3)	
Cuello histológico	pN0	35,0% (21,7-50,4)	45,0% (30,4-60,3)	20,0% (9,9-34,2)	0,045
	pN+ ipsilateral	17,6% (5,2-40,0)	29,4% (12,2-53,0)	53,0% (30,3-74,6)	
	pN+ bilateral	0,0%	25,0% (2,8-71,6)	75,0% (28,4-97,2)	

Resultados

Afectación extracapsular	No	29,3% (18,8-41,8)	37,9% (26,3-50,8)	32,8% (21,7-45,4)	0,478
	Si	0,0%	66,7% (17,7-96,1)	33,3% (3,9-82,3)	
Cuello histológico según la 7ª edición de la AJCC	pN0	35,0% (21,7-50,4)	45,0% (30,4-60,3)	20,0% (9,9-34,2)	0,099
	pN1	20,0% (4,4-50,3)	20,0% (4,4-50,3)	60,0% (30,4-84,7)	
	pN2b	14,2% (1,6-50,1)	42,9% (13,9-76,5)	42,9% (13,9-76,5)	
	pN2c	0,0%	25,0% (2,8-71,6)	75,0% (28,4-97,2)	
Cuello histológico según la 8ª edición de la AJCC	pN0	35,0% (21,7-50,4)	45,0% (30,4-60,3)	20,0% (9,9-34,2)	0,091
	pN1	22,2% (4,9-54,4)	22,2% (4,9-54,4)	55,6% (25,4-82,7)	
	pN2a	0,0%	0,0%	100%	
	pN2b	16,7% (1,9-55,8)	33,3% (7,7-71,4)	50,0% (16,7-83,3)	
	pN2c	0,0%	0,0%	100,0%	
	pN3b	0,0%	100,0%	0,0%	
Estadía según la 7ª edición de la AJCC	Estadio I	52,0% (33,1-70,5)	36,0% (19,5-55,5)	12,0% (3,5-28,7)	0,001
	Estadio II	6,6% (0,7-27,2)	66,7% (41,6-86,0)	26,7% (9,7-51,7)	
	Estadio III	18,2% (4,0-46,7)	18,2% (4,0-46,7)	63,6% (34,8-86,3)	
	Estadio IVa	9,1% (1,1-38,1)	36,3% (9,3-60,6)	54,6% (30,4-84,7)	
Estadía según la 8ª edición de la AJCC	Estadio I	100,0%	0,0%	0,0%	< 0,001
	Estadio II	5,3% (0,6-22,1)	94,7% (77,9-99,4)	0,0%	
	Estadio III	11,8% (2,5-32,7)	11,8% (2,5-32,7)	76,4% (53,3-91,5)	
	Estadio IVa	10,0% (1,2-41,4)	20,0% (4,9-54,4)	70,0% (34,8-89,6)	
	Estadio IVb	0,0%	100,0%	0,0%	
Cambio de estadía	No hay cambios	39,5% (26,0-54,4)	32,6% (20,0-47,3)	27,9% (16,3-42,4)	0,038
	Por la pT	0,0%	53,3% (29,4-76,1)	46,7% (23,9-70,6)	
	Por la pN	0,0%	66,7% (17,7-96,1)	33,3% (3,9-82,3)	

*: variable profundidad de invasión tumoral se presenta como media \pm desviación estándar de la media.

Resultados

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución, entre T patológico según DOI (dividida en 3 subgrupos) y las distintas categorías de las siguientes variables:

- Profundidad de invasión tumoral.
- Grado de diferenciación tumoral.
- Invasión perineural.
- T patológico según el tamaño tumoral.
- T patológico según la 7ª y la 8ª edición de la AJCC.
- Cuello histológico positivo.
- Cuello histológico.
- Estadiaje según la séptima y la 8ª edición de la AJCC.
- Cambio de estadiaje.

Se aprecia una pequeña dispersión en los resultados que conforman cada grupo (desviación estándar) lo que sugiere homogeneidad de resultados intragrupal. El análisis estadístico indica que la capacidad de invasión tumoral viene determinada por la clasificación establecida.

Alrededor del 66% de las lesiones bien diferenciadas se observaron en el subgrupo pT1 mientras que la inmensa mayoría de los carcinomas moderada (77%) y pobremente (100%) diferenciados estaban relacionados con los subgrupos poblacionales pT2 y pT3 lo que implica que los tumores más indiferenciados, se relacionaron con una profundidad mayor de 5 milímetros.

Del 40% de los enfermos con invasión perineural más de la mitad estuvieron asociados a tumores pT3 observándose que a mayor DOI, existen más probabilidades de asociar IPN.

El 50% de los pacientes pT1 según tamaño tumoral fueron también pT1 según DOI mientras que más de la mitad de los pacientes con un pT2 según tamaño aumentaron a pT3 cuando se midió la DOI. Por tanto, existe un aumento considerable de la categoría T cuando se mide la DOI (50% en los pT1 y cerca del 54% en los pT2 según tamaño). Hubo

Resultados

3 pacientes que clínicamente presentaban lesiones T2 y que se reclasificaron a pT3 según tamaño tras medir el carcinoma, coincidiendo 2 de ellos con el subgrupo pT3 según DOI.

A la hora de analizar el T patológico global según la 7ª y la 8ª edición de la AJCC se observa que según la 7ª edición (sólo mide por tamaño) habría 3 pacientes (5%) con tumores pT3 mientras que teniendo en cuenta la 8ª edición (mide por tamaño y DOI) se reclasificarían a pT3 un total de 21 enfermos. En ambos sistemas de clasificación se aprecia que a medida que aumenta el “pT global”, los tumores son más profundos.

Aproximadamente, un tercio de la muestra estudiada presentaba metástasis ganglionares cervicales de la enfermedad de tal manera que, de los 21 pacientes con cuellos positivos, el 14% se correspondía con el subgrupo pT1 y el 57% con el pT3, asociándose una mayor probabilidad de afectación ganglionar en tumores más profundos. Del 34% de los cuellos positivos, no hubo ningún caso en que el cuello afectado por la enfermedad fuera exclusivamente el contralateral. Cuatro enfermos desarrollaron enfermedad en ambos cuellos, correspondiéndose 3 de estos 4 pacientes con el subgrupo pT3 (DOI >10 mm).

Cuando se valoran los sistemas de estadificación de la séptima y octava edición de la AJCC, se observa que en los estadios iniciales I y II (T1N0 y T2N0) la DOI tiene mucha influencia. Los porcentajes de pacientes en estadios I y II, según la séptima edición son del 41% y 24% respectivamente mientras que en la octava lo son del 21% y 31%. La disminución de pacientes en pT1 y el aumento de los pT2 sólo puede ser debido a la DOI ya que en estos estadios el cuello es negativo (pN0). Existen 3 pacientes con ENE lo que implica que, siguiendo la octava edición, deben ser categorizados como pN2a y pN3 y, por tanto, pasar a estadios IVa (1 enfermo) y IVb (2 enfermos). Según la 7ª edición, ningún paciente estaría en estadio IV puesto que no considera la ENE como criterio de estadiaje. En general, según ambas ediciones, se aprecia que, al aumentar el estadio tumoral, el número de pacientes asociados al subgrupo pT3 es mayor por lo que enfermedades más avanzadas se relacionan con tumores más profundos.

El 24,5% de la población estudiada cambia de estadiaje por la pT y un 5% por la pN. Por tanto, alrededor del 70% de los pacientes no experimentan cambios en la

Resultados

clasificación AJCC cuando se comparan ambas ediciones. A priori, viendo la gran influencia que tiene la DOI sobre la muestra, una posible explicación es que este hecho sea debido a los pacientes con cuellos positivos. El único hecho diferencial entre ambas ediciones con respecto al cuello es la ENE, de tal manera que el estadio tumoral, atendiendo a la influencia de la pN, sólo se modificaría en los 3 pacientes que presentan afectación extracapsular ganglionar en el cuello. Lo que sí se observa es que los cambios de estadiaje, ya sea por la pT o por la pN, se producen, en mayor medida, en los subgrupos poblacionales pT2 y pT3.

Las variables histológicas con distribución **no** significativa respecto a T patológico según DOI fueron las siguientes: invasión linfovascular, afectación extracapsular y cuello histológico según la 7ª y la 8ª edición de la AJCC.

Tabla 17. Distribución de las características de evolución clínica de la población a estudio en función de T patológico según DOI.

Variable	Categoría	Población pT1 % (IC 95)	Población pT2 % (IC 95)	Población pT3 % (IC 95)	Valor p
Recidiva loco-regional	No	34,8% (22,3-49,1%)	39,1% (26,0-53,5%)	26,1% (15,1-40,0%)	0,056
	Si	6,7% (0,7-27,2%)	40,0% (18,8-64,7%)	53,3% (29,4-76,1%)	
Recidiva a distancia	No	28,6% (18,0-41,3%)	39,3% (27,3-52,4%)	32,1% (21,0-45,0%)	0,901
	Si	20,0% (2,3-62,9%)	40,0% (9,4-79,1%)	40,0% (9,4-79,1%)	
Recidiva total	No	34,8% (22,3-49,1%)	39,1% (26-53,5%)	26,1% (15,1-40,0%)	0,056
	Si	6,7% (0,7-27,2%)	40% (18,8-64,7%)	53,3% (29,4-76,1%)	
Muerte	No	30,6% (19,1-44,3%)	40,8% (27,9-54,8%)	28,6% (24,3-75,7%)	0,340
	Si	16,7% (3,6-43,6%)	33,3% (12,5-61,2%)	50,0% (24,3-75,7%)	

No se encontraron diferencias significativas en la distribución, entre las diferentes categorías de las variables analizadas en los distintos grupos poblacionales, en función de T patológico según DOI.

Pese a la existencia de diferencias marcadas en recidiva total, entre los grupos pT1 y pT3, no se alcanzó la significación estadística. Este hecho está en probable relación con la limitación del tamaño muestral. En cuanto a la mortalidad, se aprecia que la mitad de los fallecimientos se producen en el grupo pT3.

6.3.- Análisis de los objetivos principal y secundarios.

El tiempo de seguimiento medio de la población a estudio fue de 47,42 meses (rango entre 1 y 113 meses). 15 enfermos presentaron una recidiva loco-regional (24,59%) y 5 desarrollaron enfermedad a distancia (8,19%). 12 pacientes fallecieron (19,67%) de los que 8 fue debido a la enfermedad, 2 a carcinomas de otras localizaciones, 1 a una neumonía y otro cuya causa de fallecimiento no está recogida en la historia clínica.

6.3.1.- Objetivo general:

Valorar el pronóstico **(TLE Y SG)** del CE lingual en estadios clínicos iniciales en función de la profundidad de invasión tumoral o “Depth of Invasion” (DOI). Para el estudio de ambos parámetros, se realizan dos análisis comparativos; el primer análisis con 3 subgrupos poblacionales (pT1, pT2 y pT3) y el segundo con 2 subgrupos (pT1 versus pT2+pT3). Esto es debido a que en la literatura se encuentran multitud de estudios que relacionan el pronóstico con una DOI entre 3-5 milímetros.

6.3.1.1.- Tiempo libre de enfermedad (TLE)

El **tiempo libre de enfermedad (TLE)** sirve para valorar la aparición de recidivas tumorales, ya sean loco-regionales o a distancia, durante el periodo de estudio.

Resultados

El análisis del TLE relacionado con los **3 subgrupos** se explica mediante las siguientes figura y tabla.

La figura 31 muestra que el 95% de los pacientes asignados a pT1 no recidivan a lo largo del estudio mientras que ese porcentaje disminuye (60%) en el subgrupo pT3.

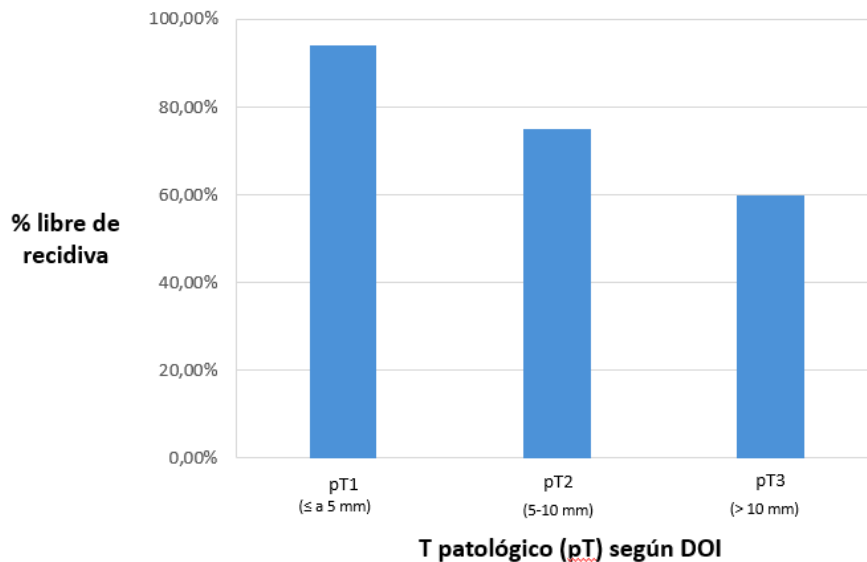


Figura 31. Tiempo libre de enfermedad según DOI.

La curva de función de recidiva Kaplan-Meier (figura 32) es muy representativa de estos datos apreciándose las diferencias existentes en el TLE entre los 3 subgrupos, principalmente entre pT1 y el pT3.

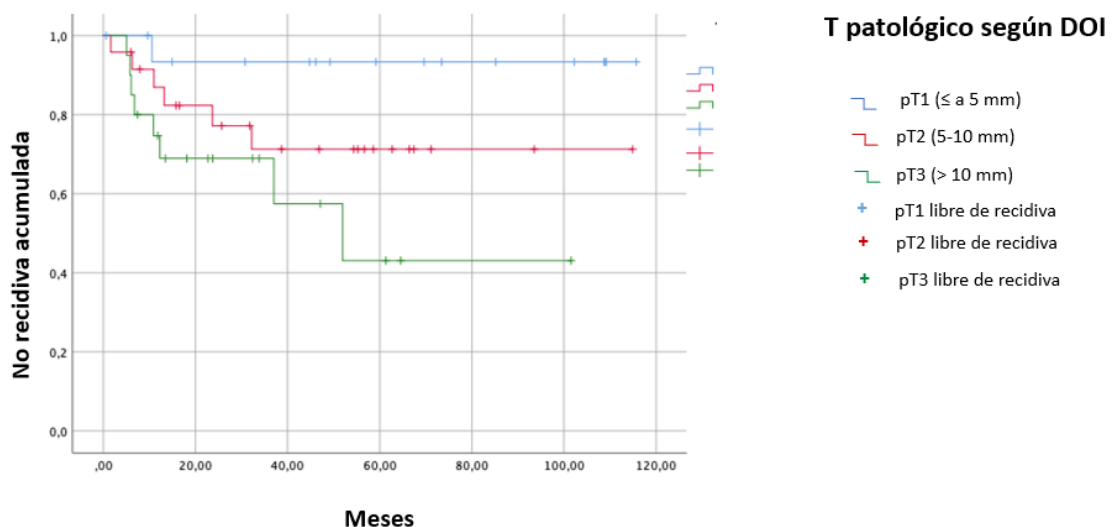


Figura 32. Curva de recidiva Kaplan-Meier para TLE según DOI.

En la tabla 18, se aprecia que los resultados revelan que hay diferencias significativas en el tiempo de aparición de recidiva en función de los subgrupos de T patológico según DOI de tal manera que el tiempo medio de aparición de la recidiva en pT3 es casi dos veces inferior al pT1 (57,9 versus 108,6 meses).

Tabla 18. Estimación de tiempo libre de enfermedad en meses para pT1, pT2 y pT3.

T patológico según DOI	Media (estimación ± desviación)	Log rank (Mantel-Cox) (valor p)
pT1 (≤ 5 mm)	108,67 ± 6,77	0,043
pT2 (5-10 mm)	86,44 ± 9,92	
pT3 (> 10 mm)	57,93 ± 11,26	

El análisis del TLE **agrupando los subgrupos pT2 y pT3** y comparando pT1 vs pT2-pT3 determina que el porcentaje de pacientes libres de recidiva al finalizar el periodo de seguimiento es del 94% y del 68% respectivamente entre ambos subgrupos (figura 33) siendo, por tanto, claramente inferior en aquellos pacientes pT2-pT3.

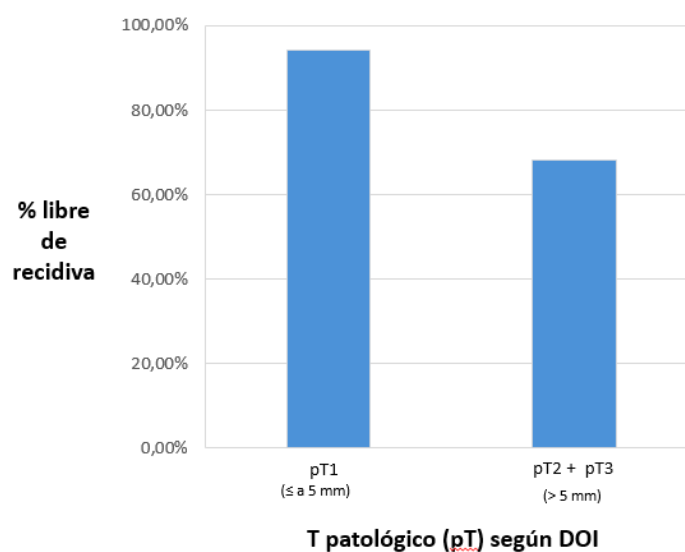


Figura 33. Tiempo libre de enfermedad según DOI.

Resultados

La curva de función de recidiva Kaplan-Meier (figura 34) es muy representativa de estos datos apreciándose las diferencias entre ambos subgrupos.

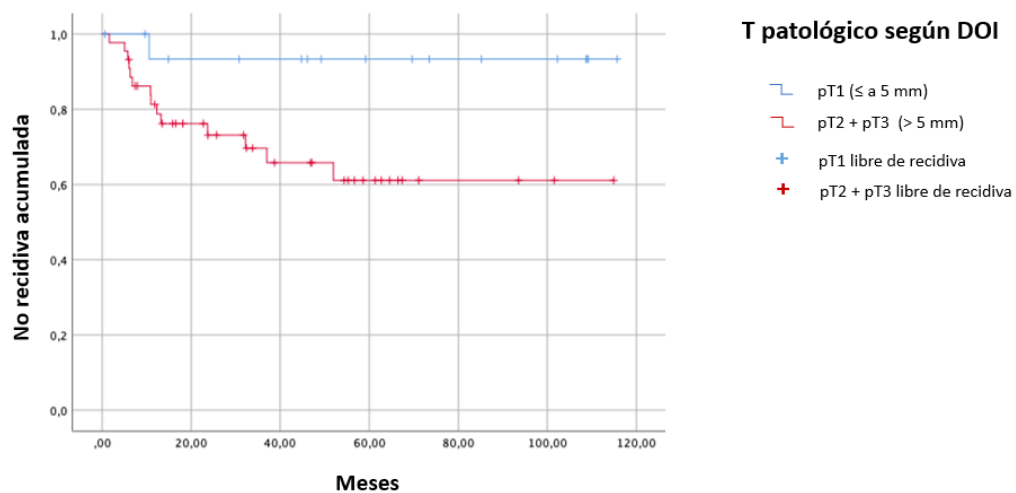


Figura 34. Curva de recidiva Kaplan-Meier para el TLE según DOI.

Los resultados revelan diferencias estadísticamente significativas (tabla 19) en el tiempo de aparición de recidiva en función de los subgrupos pT1 y pT2-PT3 según DOI de tal manera que el tiempo medio de aparición de la recidiva en pT2-pT3 es de 77,8 meses, claramente inferior respecto al de pT1 que es de 108,6 meses.

Tabla 19. Estimación de tiempo libre de enfermedad en meses para pT1, pT2-pT3.

T patológico según DOI	Media (estimación ± desviación)	Log rank (Mantel-Cox) (valor p)
pT1 (≤ 5mm)	108,67 ± 6,77	0,040
pT2 + pT3 (> 5 mm)	77,83 ± 8,01	

6.3.1.2.- Supervivencia global (SG).

La **supervivencia global (SG)** mide la cantidad de pacientes que continúan vivos al final del periodo de estudio. Este parámetro excluye a los pacientes que han fallecido por la enfermedad y a aquellos fallecidos por otras causas.

Resultados

El primer análisis de SG se realiza con **los 3 subgrupos poblacionales** (pT1, pT2 y pT3). Como se puede apreciar en la figura 35, el 88% de los pacientes pT1 sobreviven mientras que ese porcentaje disminuye hasta el 70% en los pT3.

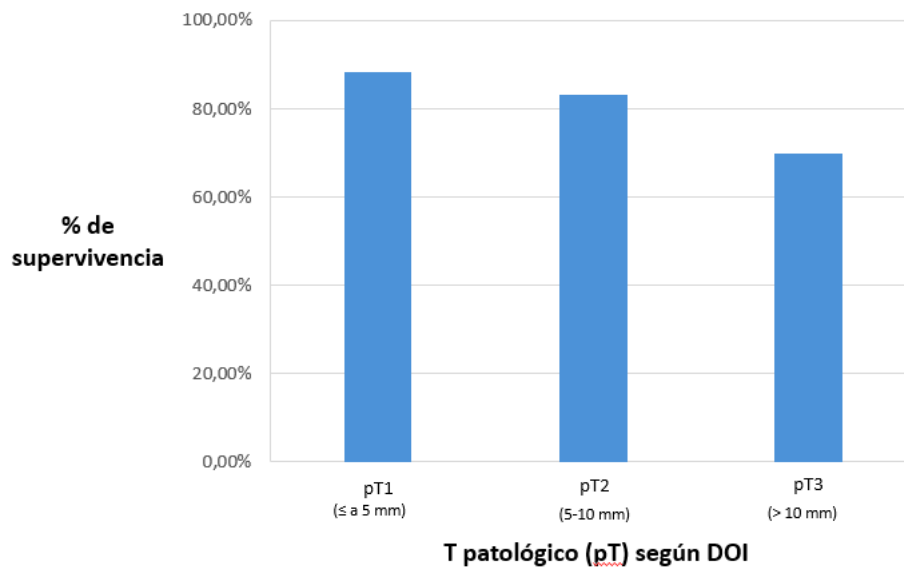


Figura 35. Supervivencia global según DOI.

La curva de función de supervivencia Kaplan-Meier (figura 36) es muy representativa observándose muy poca diferencia entre los subgrupos pT1 y pT2 y algo más con pT3.

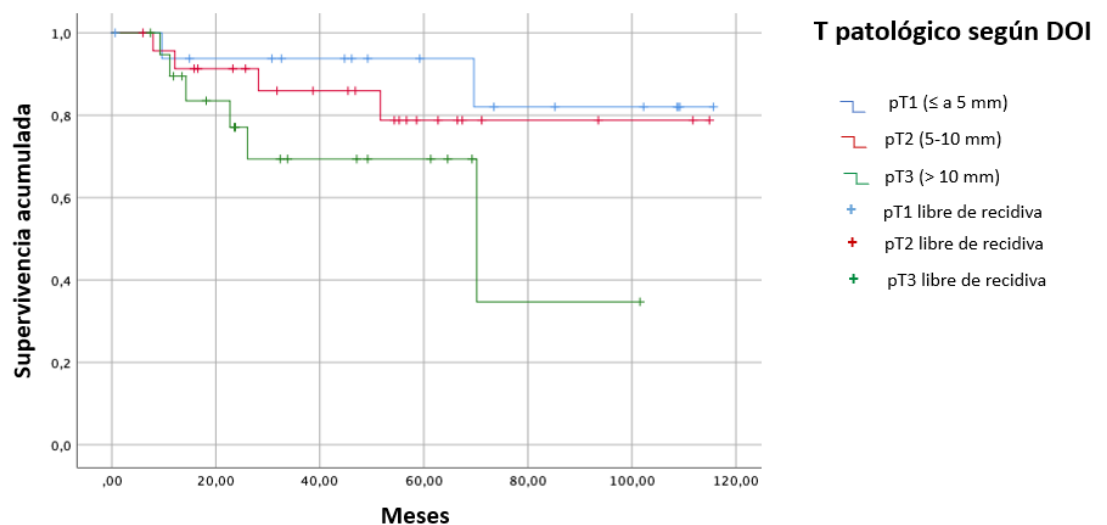


Figura 36. Curva de supervivencia Kaplan-Meier para SG según DOI.

Resultados

El tiempo medio medido en meses hasta la aparición de los decesos queda establecido en la tabla 20. Aunque existe mucha diferencia entre grupos, no se alcanza el nivel de significación requerido. Por tanto, los resultados revelan que no hay diferencias significativas con respecto a la supervivencia global en función de T patológico según DOI.

Tabla 20. Estimación de supervivencia global en meses para pT1, pT2 y pT3.

T patológico según DOI	Media (estimación \pm desviación)	Log rank (Mantel-Cox) (valor p)
pT1 (≤ 5 mm)	103,64 \pm 7,89	0,139
pT2 (5-10 mm)	96,59 \pm 8,24	
pT3 (> 10 mm)	64,96 \pm 11,03	

El análisis de los resultados de SG en función de T patológico según DOI cuando se **agrupan los subgrupos poblacionales pT2 y pT3** tampoco muestra diferencias significativas. La SG a cierre de estudio es del 88% en el pT1 y del 77% en el pT2-pT3 (figura 37).

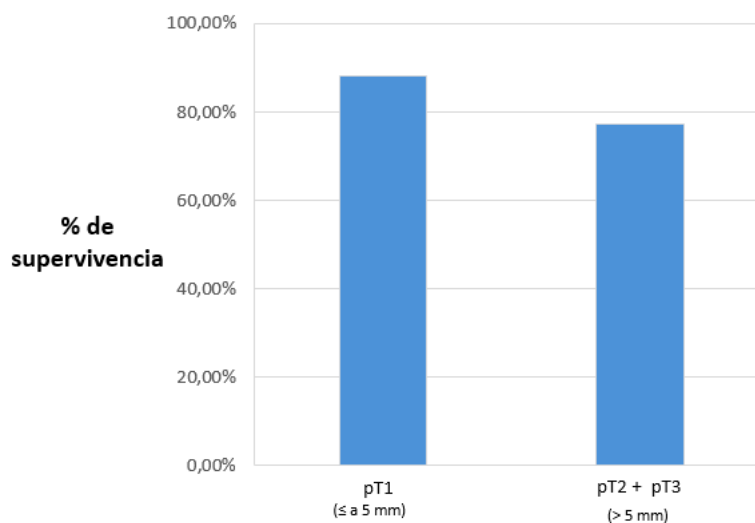


Figura 37. Supervivencia global según DOI.

Resultados

La curva de función de supervivencia Kaplan-Meier (figura 38) es representativa apreciándose poca diferencia entre ambos grupos.

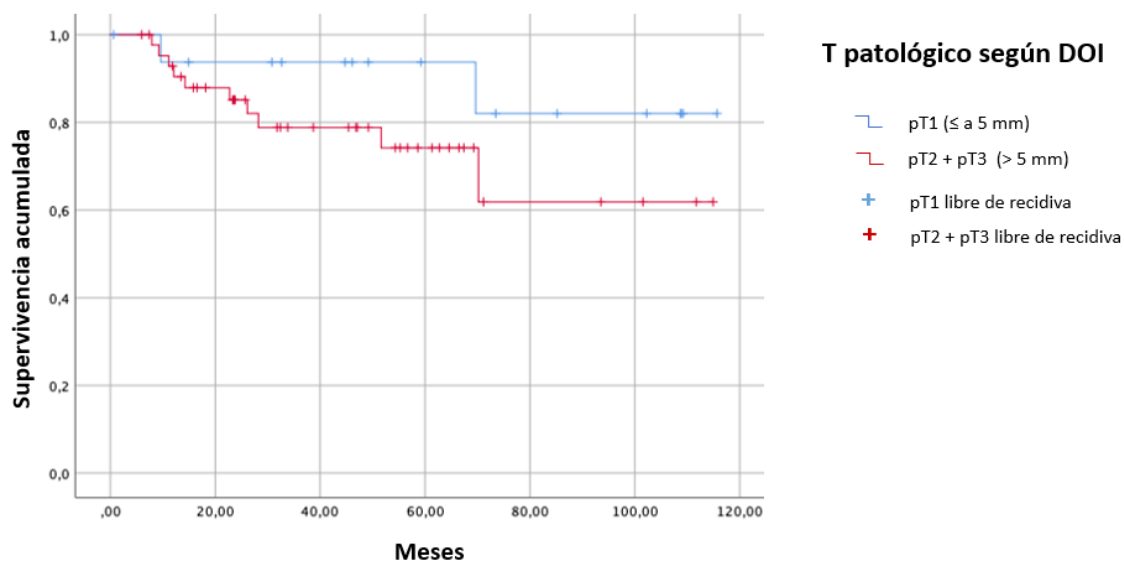


Figura 38. Curva de supervivencia Kaplan-Meier para SG según DOI.

En el grupo pT2-pT3 el tiempo de supervivencia es menor pero tampoco se alcanza la significación estadística. El tiempo medio hasta la aparición de un deceso es de 103 meses en el subgrupo pT1 y de casi 76 meses en el subgrupo pT2-pT3 (tabla 21).

Tabla 21. Estimación de supervivencia global en meses para pT1 y pT2-pT3.

T patológico según DOI	Media (estimación +/- desviación)	Log rank (Mantel-Cox) (valor p)
pT1 (≤ 5 mm)	103,64 +/- 7,89	0,184
pT2 + pT3 (> 5 mm)	75,80 +/- 8,10	

6.3.2.- Objetivos secundarios:

6.3.2.1.- Analizar la disparidad clínico-patológica existente en la categoría T, en función de los subgrupos de T patológico según DOI.

Se realizan 3 análisis:

- T clínico vs T patológico según DOI.
- T clínico vs T patológico global de la octava edición de la AJCC.
- T patológico según tamaño tumoral vs T patológico según DOI.

Cuando se analiza la discrepancia entre el **tamaño clínico del tumor (T clínico)** y el **T patológico según DOI** se aprecia que un total de 32 pacientes modificaron su categoría "T" de la clasificación TNM. En ambos grupos clínicos, T1 y T2, más del 50% de los pacientes aumentan su categoría "T" (figura descriptiva 39).

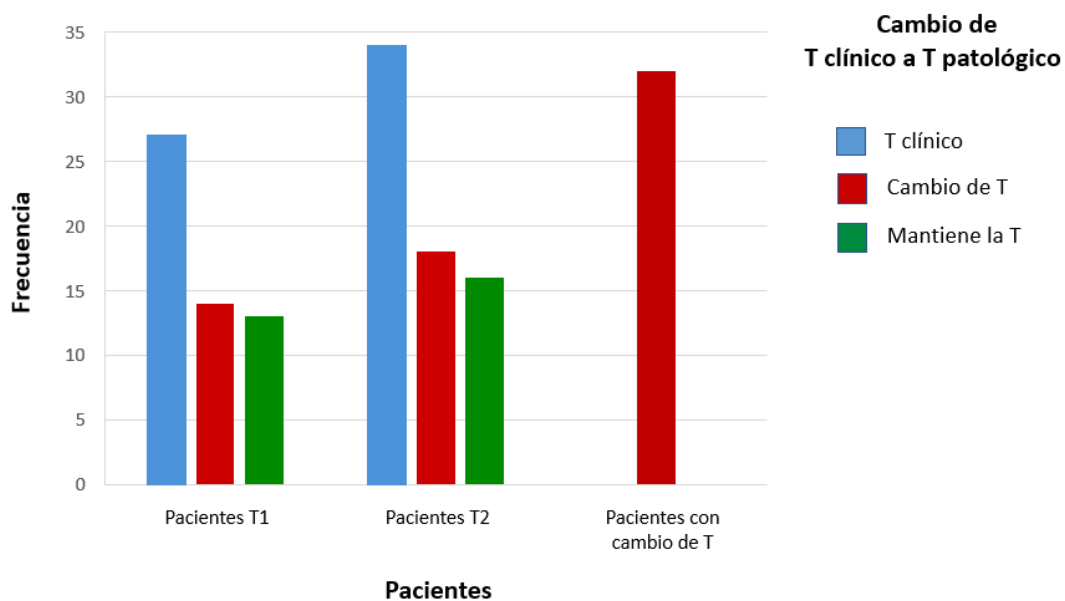
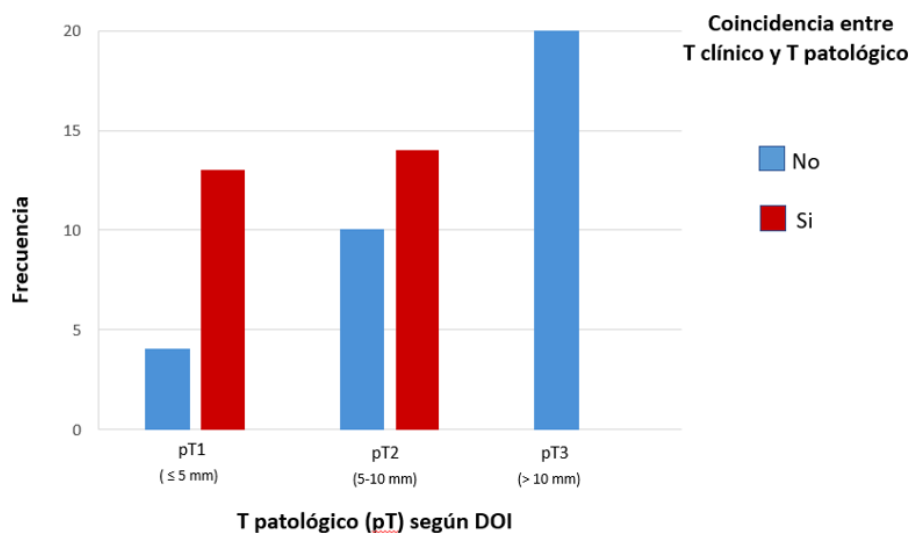


Figura 39. Discrepancia entre T clínico y T patológico según DOI.

Resultados

Si se divide la totalidad de la muestra estudiada en los 3 subgrupos de T patológico según DOI, los resultados muestran una asociación significativa entre la coincidencia de **T clínico y T patológico según DOI**. Se observa que el grado de coincidencia de ambas variables es muy alto en los enfermos pT1 mientras que no hay ningún caso coincidente en pT3 (figura 40), hecho que es lógico puesto que no se incluyó ningún paciente con carcinomas clínicamente T3. Esto se explica porque, debido a la medición de la DOI, muchos enfermos aumentaron su estadiaje hasta la categoría pT3. Si se suman los pacientes no coincidentes de la tabla se aprecia como cambian un total de 34 pacientes. Los 2 pacientes discordantes respecto a la figura 39 se deben a que hay dos pacientes con tumores superficiales (pT1) que pasarían a pT2 por el tamaño de la lesión y no por la DOI.

Figura 40. (asocia tabla de datos). Distribución de coincidencia de los grupos T patológico según DOI (mm) y T clínico.

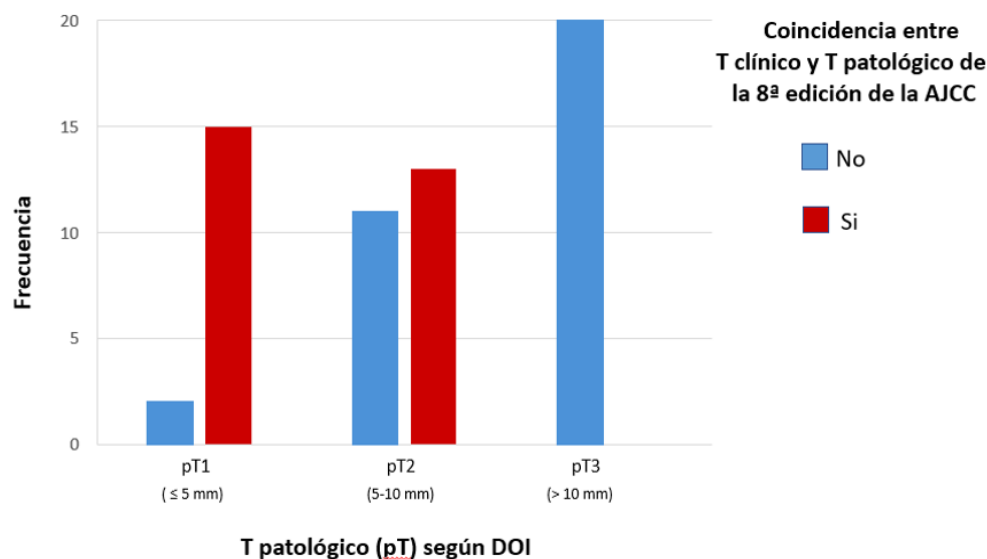


		Coincidencia entre T patológico según DOI y T clínico		Valor p
		NO	SI	
T patológico según DOI (mm)		N (%)	N (%)	< 0,001
	pT1 (menor de 5)	4 (6,6%)	13 (21,3%)	
	pT2 (5-10)	10 (16,4%)	14 (23%)	
	pT3 (mayor de 10)	20 (32,7%)	0 (0,0%)	

Resultados

Si se estudia la disparidad existente entre el **T clínico y el T patológico global según la 8ª edición de la AJCC** (DOI + tamaño de la lesión) en función de la variable T patológica según DOI, dividida por subgrupos, se aprecian resultados estadísticamente significativos siendo la figura 41 muy representativa.

Figura 41. (asocia tabla de datos). Distribución de coincidencia de los grupos T patológico de la octava edición y T clínico.



		Coincidencia entre T patológico global de la 8ª edición de la AJCC y T clínico		Valor p
		NO	SI	
		N (%)	N (%)	< 0,001
T patológico según DOI (mm)	pT1 (menor de 5)	2 (3,3%)	15 (24,6%)	
	pT2 (5-10)	10 (16,4%)	14 (23%)	
	pT3 (mayor de 10)	20 (32,8%)	0 (0%)	

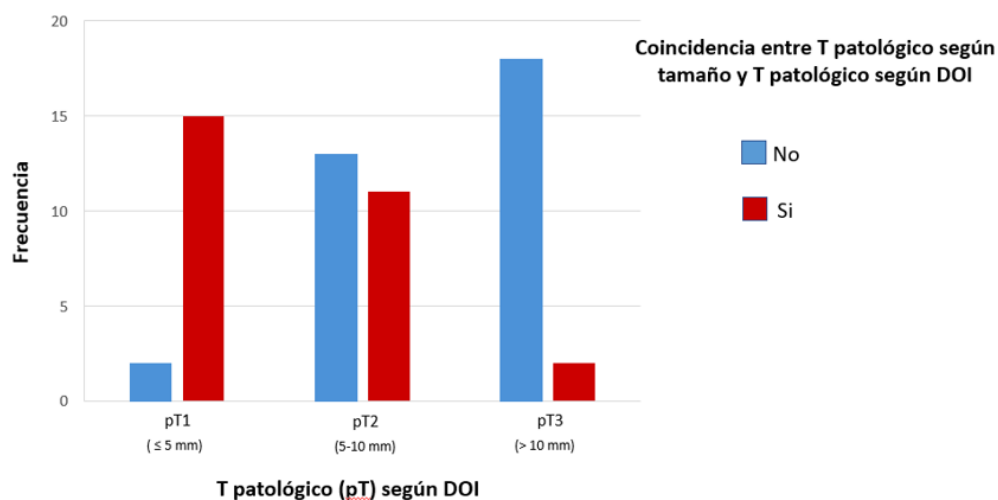
Como anteriormente, al no incluir pacientes clínicamente T3, en el subgrupo pT3 no puede haber coincidencias mientras que en el subgrupo 1 sólo hay 2 enfermos no

Resultados

coincidentes. 2 pacientes del subgrupo pT1 difieren con respecto al análisis de T clínico vs T patológico según DOI (esto es debido a que T patológico global engloba el tamaño y la DOI).

Si se analiza la discrepancia entre **T patológico según tamaño y T patológico según DOI**, los resultados vuelven a presentar una asociación estadísticamente significativa puesto que existen muchos casos coincidentes en pT1 y sólo 2 en pT3 (figura 42). Por tanto, a medida que aumenta el T patológico según DOI, la coincidencia con el tamaño patológico tumoral es menor. Este hecho también es lógico puesto que no se incluyeron tumores clínicamente T3 en el estudio.

Figura 42. (asocia tabla de datos). Distribución de coincidencia de los grupos T patológico según tamaño y T patológico según DOI.



		Coincidencia entre T patológico según tamaño y T patológico según DOI		Valor p
		NO	SI	
		N (%)	N (%)	< 0,001
T patológico según DOI (mm)	pT1 (menor de 5)	2 (3,3%)	15 (24,6%)	
	pT2 (5-10)	13 (21,3%)	11 (18%)	
	pT3 (mayor de 10)	18 (29,5%)	2 (3,3%)	

Resultados

6.3.2.2.- Describir la variación del estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC y valorar como influye la DOI en dicho cambio.

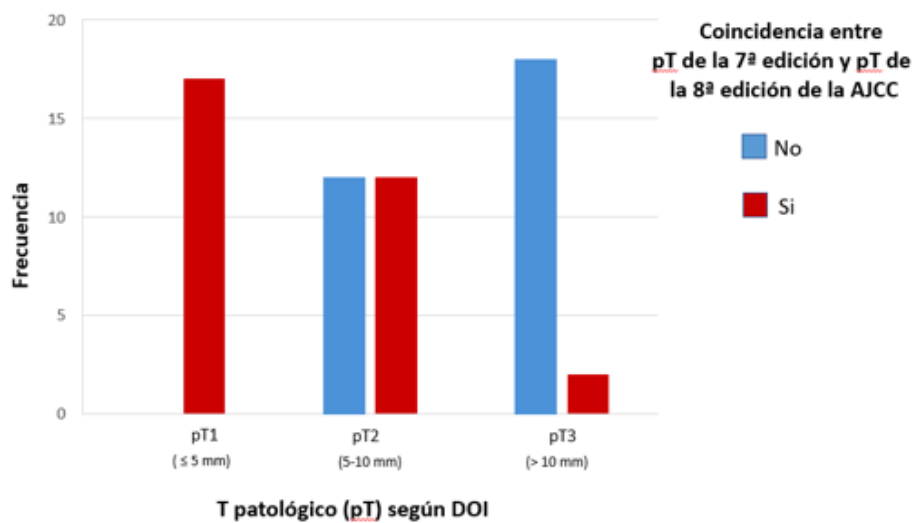
Un total de 18 pacientes cambiaron de estadiaje, lo que representa un 29,5% de la muestra estudiada. De ellos, la gran mayoría de los cambios se produjeron por la categoría “T” y sólo 3 por la “N”. No se encontraron diferencias significativas al analizar las razones del cambio de estadiaje entre ambas ediciones. Por tanto, tumores más profundos no tienen por qué estar relacionados con un mayor cambio de estadiaje global (tabla 22).

Tabla 22. Razón por la que cambia el estadiaje entre la séptima y la octava edición de la AJCC.

		¿Por qué cambia el estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC?		Valor p
		Por la T N (%)	Por la N N (%)	
T patológico según DOI (mm)		0	0	0,200
	pT1 (menor de 5)	(0 %)	(0%)	
	pT2 (5-10)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	
	pT3 (mayor de 10)	7 (38,9%)	1 (5,6%)	

Si se analiza la discrepancia de la categoría pT entre la séptima (tamaño de la lesión) y la octava edición (tamaño de la lesión + DOI) se observa la estabilidad de la clasificación (100% de coincidencias) en el subgrupo poblacional pT1 mientras que en el pT3 sólo existen 2 coincidencias. En el subgrupo pT2 coinciden el 50% (figura 43). La discrepancia entre los 3 subgrupos condiciona diferencias estadísticamente significativas.

Figura 43 (asocia tabla de datos). Distribución de coincidencia de los grupos pT de la séptima y pT de la octava edición de la AJCC.



		Coincidencia de pT entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC		Valor p
		NO	SI	
		N (%)	N (%)	< 0,001
T patológico según DOI (mm)	pT1 (menor de 5)	0 (0 %)	17 (27,8%)	
	pT2 (5-10)	12 (19,7%)	12 (19,7%)	
	pT3 (mayor de 10)	18 (29,5%)	2 (3,3%)	

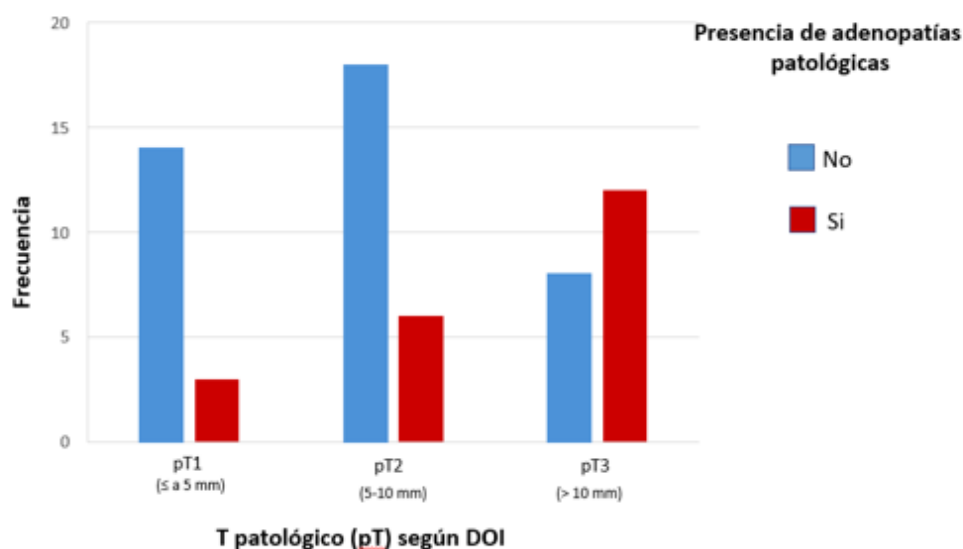
Entonces, ¿por qué al existir tanto cambio de categoría pT entre ambas ediciones, no existe una modificación importante del estadiaje global? Este hecho, como se ha expuesto anteriormente, se debe a que el estadiaje global de estos tumores está muy influenciado por la positividad del cuello (pN) lo que implica que, aunque haya posibles cambios en la categoría T producidos por DOI, éstos pueden no verse reflejados en el estadiaje final debido a la categoría N. Por ejemplo, un paciente con una lesión de 4 mm de DOI (pT1) y una adenopatía positiva (N1) tendría el mismo estadio tumoral que una lesión de 12 mm de DOI (pT3) y una adenopatía positiva (N1). Ambas lesiones se clasificarían en un estadio III.

Resultados

6.3.2.3.- Valorar la correlación entre la DOI (dividida en 3 grupos según la última clasificación de la AJCC) y la existencia de ganglios cervicales patológicos.

El análisis de resultados revela que hay diferencias significativas entre la presencia de adenopatías patológicas y los subgrupos de T patológico según DOI, de tal manera que cuanto más profundos son los tumores (grupo pT3), la probabilidad de presentar enfermedad cervical es mayor. La figura 44 representa muy bien este resultado apreciándose como se duplica progresivamente la presencia de adenopatías patológicas a medida que se aumenta el subgrupo poblacional pT.

Figura 44 (asocia tabla de datos). Distribución de la presencia de adenopatías patológicas en función de T patológica según DOI.

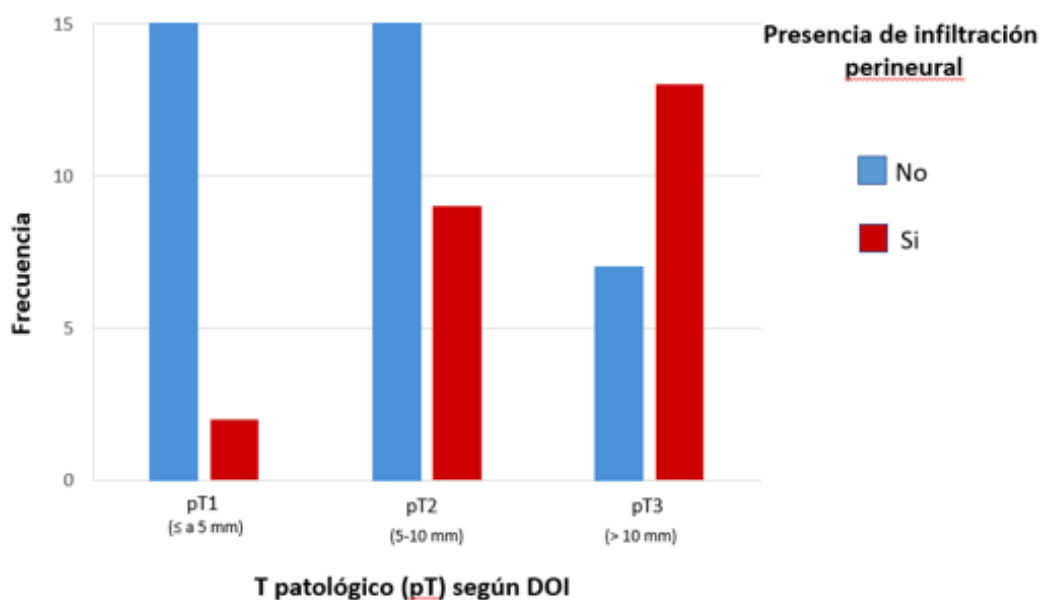


		Adenopatías patológicas		Valor p
		NO	SI	
		N (%)	N (%)	0,012
T patológico según DOI (mm)	pT1 (menor de 5)	14 (23%)	3 (4,9%)	
	pT2 (5-10)	18 (29,5%)	6 (9,8%)	
	pT3 (mayor de 10)	8 (13,1%)	12 (19,7%)	

6.3.2.4.- Valorar la relación existente entre la DOI (dividida en 3 grupos según la última edición de la AJCC) y la infiltración perineural, la infiltración linfovascular y el grado de diferenciación tumoral.

La relación de la **infiltración perineural (IPN)** con la T patológica según DOI muestra resultados con significación estadística de tal manera que los pacientes con tumores poco profundos (pT1) presentan una incidencia de IPN bastante más baja que aquellos con lesiones más invasivas (pT3). La figura 45 ilustran claramente este hecho.

Figura 45 (asocia tabla de datos). Distribución de la presencia de infiltración perineural en función de T patológica según DOI.

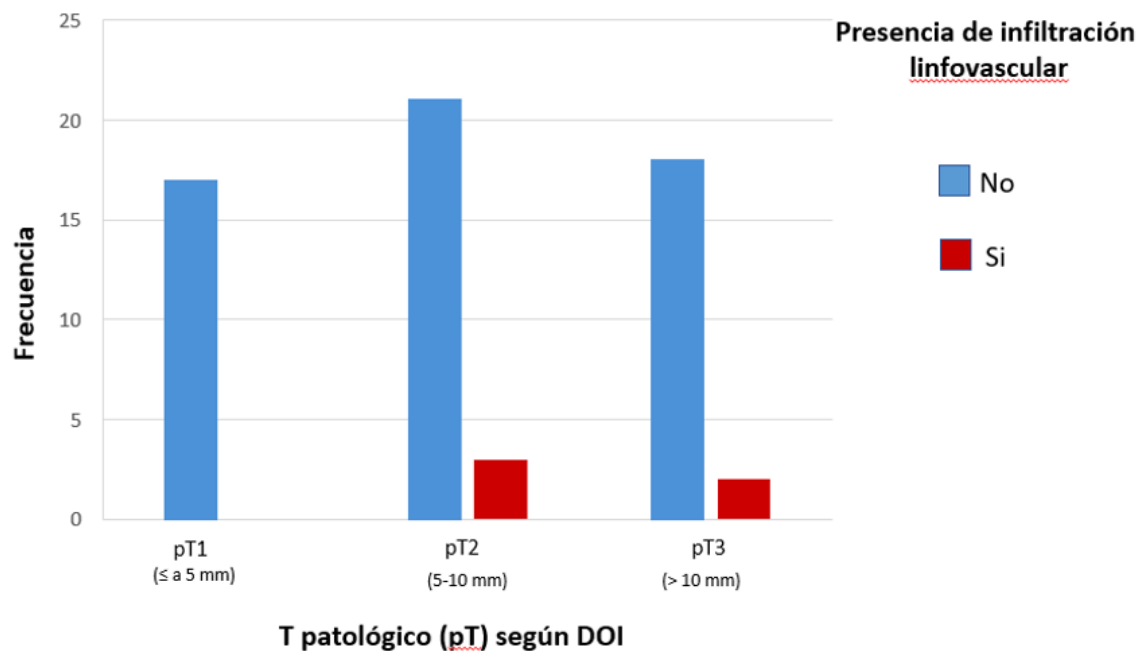


		Infiltración perineural		Valor p
		NO	SI	
		N (%)	N (%)	0,004
T patológico según DOI (mm)	pT1 (menor de 5)	15 (24,6%)	2 (3,2%)	
	pT2 (5-10)	15 (24,6%)	9 (14,8%)	
	pT3 (mayor de 10)	7 (11,5%)	13 (21,3%)	

Resultados

El análisis de resultados de la relación entre **la infiltración linfovascular (ILV)** y la T patológica según DOI dividida por subgrupos no alcanza la significación estadística. Esto es probablemente debido a que únicamente 5 pacientes presentaron este factor de riesgo histológico. En la figura 46 se aprecia la escasa variabilidad entre grupos.

Figura 46 (asocia tabla de datos). Distribución de la presencia de infiltración linfovascular en función de T patológica según DOI.

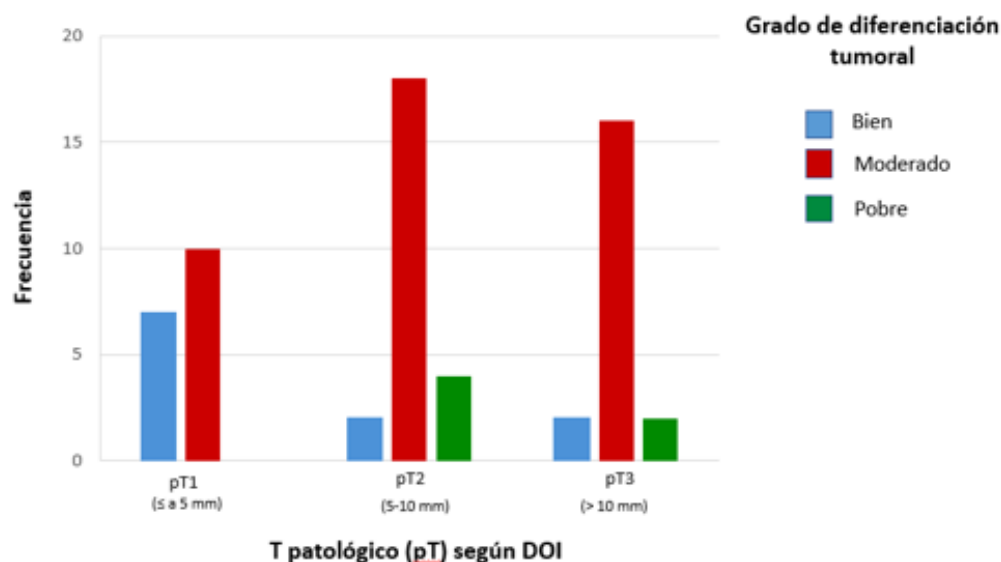


		Infiltración linfovascular		Valor p
		NO	SI	
T patológico según DOI (mm)		N (%)	N (%)	0,334
	pT1 (menor de 5)	17 (27,9%)	0 (0%)	
	pT2 (5-10)	21 (34,4%)	3 (4,9%)	
	pT3 (mayor de 10)	18 (29,5%)	2 (3,3%)	

Resultados

Los resultados del análisis de la relación existente entre el **grado de diferenciación tumoral** (GD) y la T patológica según DOI dividida por grupos muestran que existe una asociación significativa entre ambas variables de tal manera que hay pocos pacientes con tumores bien diferenciados en el subgrupo pT3 y ningún enfermo con un tumor muy indiferenciado en el subgrupo pT1. La figura 47 es representativa de este hecho, apreciándose que la gran mayoría de pacientes tuvieron lesiones moderadamente diferenciadas.

Figura 47 (asocia tabla de datos). Distribución del grado de diferenciación tumoral en función de T patológica según DOI.



T patológico según DOI (mm)	Grado de diferenciación tumoral			Valor p
	Bien	Moderado	Pobre	
	N (%)	N (%)	N (%)	
pT1 (menor de 5)	7 (11,5%)	10 (16,4%)	0 (0%)	0,034
pT2 (5-10)	2 (3,3%)	18 (29,4%)	4 (6,6%)	
pT3 (> 10)	2 (3,3%)	16 (26,2%)	2 (3,3%)	

DISCUSIÓN

La profundidad de invasión tumoral ha sido ampliamente estudiada en diferentes tumores del organismo como el melanoma, el carcinoma de cuello uterino o el carcinoma epidermoide de piel...(20).

Moore, en el año 1986 (99), estudia el espesor tumoral como factor pronóstico en los carcinomas del tracto aéreo-digestivo superior recalando ya entonces la diferencia que existe entre el espesor tumoral y la profundidad de invasión de los carcinomas de tal manera que afirma que la DOI hace referencia a la extensión del cáncer por debajo de una superficie epitelial, es decir, la membrana basal. Ambrosch et al. (100) presentan figuras en su estudio donde se aprecia cómo realizan la medida de la DOI desde una línea virtual trazada al nivel de la mucosa normal hasta el punto de máxima profundidad. Hasta hace unos años, no existía un consenso claro acerca de cómo medir o agrupar la DOI. Algunos autores la medían en función de las estructuras que infiltrase el tumor en profundidad (101,102), otros tomaban distintos puntos de referencia a partir de los que medir este parámetro (103–105), determinados trabajos no especificaban como realizaban la medida de la DOI (106,107) y en otros muchos los conceptos de espesor tumoral y profundidad de invasión se consideraban similares (108,109). Un trabajo de Giacomarra et al. (110) refiere que el espesor tumoral y la DOI son comúnmente utilizados como sinónimos refiriéndose a la parte del tumor situada por debajo de la membrana basal. Una de las posibles razones para encontrar tanta disparidad de criterios es la subjetividad con la que se puede medir la célula tumoral más profundamente situada (104).

Con el advenimiento de la última clasificación de la AJCC (21) se consiguen unificar criterios de tal manera que queda claro que el punto a partir del cual se debe medir la profundidad de invasión tumoral es la membrana basal. Gracias a ello, se consiguen agrupar las diferentes medidas de profundidad e introducir el concepto de DOI en la clasificación TNM.

De entre todos los parámetros que conforman la clasificación TNM, el diámetro máximo en superficie de los tumores (tamaño tumoral o T clínico) es el más controvertido de todos debido a varias razones (111):

- la medida tumoral debe ser precisa, cosa que no siempre es fácil en la cavidad oral.

- el pronóstico no está necesariamente relacionado con el eje máximo de medida tumoral ya que existen pacientes con lesiones grandes que evolucionan muy bien y otros con neoplasias más pequeñas cuya supervivencia es menor.
- aplicar rangos de medida de 2 cm (por ejemplo, el T2 comprende las lesiones de 2-4 cm) es demasiado amplio para valorar tratamientos adyuvantes de tal manera que se puede subtratar o sobretratar a los pacientes.
- algunos tumores son multicéntricos lo que conlleva una dificultad añadida en su medida.

La inclusión de la DOI y la consiguiente modificación de la variable “tumor primario o T” en la clasificación TNM resuelve parte de esta problemática confiriendo valor al hecho de que un tumor profundo puede ser más agresivo que un tumor superficial independientemente de su tamaño en la mucosa.

El propósito principal de este trabajo es valorar la importancia de la profundidad de invasión tumoral o DOI en los estadios clínico-radiológicos iniciales del carcinoma epidermoide de lengua. La DOI puede tener especial relevancia en estos tumores por la gran vascularización e inervación lingual, así como por la presencia de múltiples canales linfáticos. Se decide valorar e intentar sacar conclusiones a partir una serie de parámetros clínicos e histológicos relacionados con esta localización tumoral.

7.1.- Criterios de selección de pacientes y diseño del estudio:

A continuación, se argumenta el por qué se decidió establecer los criterios que guían el trabajo de esta Tesis Doctoral:

7.1.1.- Criterios de inclusión.

Todos los pacientes recogidos en este estudio pertenecen a estadios clínicos y radiológicos iniciales según la 7ª edición de la AJCC (año 2010) (112). El hecho de elegir la séptima edición fue para valorar la influencia de la DOI en el cambio de estadiaje.

Los pacientes fueron intervenidos por miembros del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del HGUGM. Se decidió no incluir enfermos operados por otros servicios por la dificultad añadida en la identificación de los sujetos.

El tratamiento quirúrgico consistió en la exéresis tumoral y linfadenectomía asociada, que es el procedimiento terapéutico más ampliamente consensuado en la literatura científica (113). La linfadenectomía permitió, a su vez, analizar la relación existente entre la DOI y la presencia de diseminación linfática cervical.

La resección tumoral debía presentar márgenes patológicos no afectos. Se diseñó de esta manera para intentar homogeneizar la muestra y que tanto las variables recogidas como las curvas KM no sufriesen distorsión por este parámetro, ya que ha demostrado alterar el pronóstico relacionado con la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad (92,114).

7.1.2- Criterios de exclusión.

La enfermedad no podía sobrepasar los 2/3 anteriores de la lengua puesto que pasaría a formar parte de la orofaringe (base lingual), la cual tiene un estadiaje (21), un patrón de diseminación linfática (115) y un pronóstico diferente.

No se incluyeron aquellos pacientes intervenidos o tratados previamente de carcinomas intraorales debido a que estos procedimientos pueden condicionar la aparición de nuevas lesiones (tumores radio-inducidos) o alterar el patrón de diseminación linfática convencional.

7.1.3.- Diseño del estudio.

Se decide elegir un modelo retrospectivo para comparar la estadificación de los pacientes antes y después de la publicación de la última actualización de la clasificación TNM de la AJCC. La mayoría de estudios que analizan la importancia de la DOI en el CE lingual son retrospectivos y con tamaños muestrales menores de 50 (104), lo cual se asemeja bastante con el propuesto en este trabajo.

7.2.- Relación de las variables demográficas del estudio con el CE lingual.

7.2.1.- Género y edad

El CE de cavidad oral tiene una incidencia y mortalidad mayor en hombres que en mujeres (12). Ng et al. (116) investigan los cambios epidemiológicos relacionados con el CE lingual en 22 registros regionales o estatales, observando diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia relativa anual de la enfermedad y el género, en 11 de ellos. Así, este tumor presentó una incidencia mayor en hombres en 8 de estas bases de datos mientras que para las mujeres, lo fue en 3. Pese a ello, la incidencia del CE lingual está aumentando en mujeres jóvenes. En este trabajo se apreció que 2/3 de la muestra estudiada fueron varones y el 1/3 restante mujeres sin encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando se dividió la población total en 3 subgrupos en función de T patológico según DOI.

El CE de cavidad oral es más prevalente en mayores de 55 años. Sin embargo, su incidencia está aumentando, a nivel global, en pacientes más jóvenes existiendo controversia acerca de si su agresividad es mayor en éstos últimos. El problema radica que no existe una definición clara, en la literatura, de paciente joven, aunque diversos estudios sitúan el punto de corte en 40 años.

Clásicamente, se ha postulado que el pronóstico del CE lingual es peor en jóvenes (menores de 40 años) y se ha propuesto una actitud terapéutica más amplia para intentar mejorar el índice de recidiva loco-regional y la supervivencia de la enfermedad en ellos (117). Sin embargo, algunos autores como Davidson et al. (118) analizan y concluyen que la supervivencia es mejor en pacientes jóvenes. Para ello, estudian, en una cohorte de 749 enfermos, la supervivencia en 3 grupos de edad: < 40 años, ≥ 40 a ≤ 60 y > 60 años resaltando que la diferencia en supervivencia es significativa ($p < 0,05$) entre los grupos 1 y 2 y 1 y 3 pero no lo es entre el grupo 2 y 3. Campbell et al. (119), también refieren mejor supervivencia pero su grupo de jóvenes incluye hasta pacientes menores de 50 años. Frente a esta discrepancia de datos, la gran mayoría de trabajos afirman que no existen

diferencias significativas al relacionar el pronóstico de la enfermedad, en términos de supervivencia, con la edad de los pacientes (36,120–123).

En este trabajo, la edad se ha estratificado en 3 grupos, según lo hace Davidson et al. (118): < de 40, ≥ 40 a ≤ 60 y >60 años. Los resultados obtenidos muestran que cerca del 92% de los pacientes estudiados fueron mayores de 40 y el 50% mayores de 60, situándose la edad media alrededor de los 59 años. No se encontró relación significativa entre la edad y la profundidad de invasión tumoral dividida por grupos.

7.2.2.- Factores de riesgo: tabaco y alcohol.

La relación del **tabaco** con el CE de cavidad oral está bien recogida en la literatura científica. Cabe destacar una revisión de estudios caso-control realizada, entre los años 1982 y 2000, por Polesel et al. (124). Este grupo valora la relación del tabaco con el cáncer del tracto aéreo-digestivo superior en general y dividido por localizaciones (cavidad oral, faringe, esófago y laringe), observando que existe un riesgo potencial de padecer un carcinoma en aquellos pacientes que fuman más. Sin embargo, el dato más curioso es la fuerte relación que encuentran entre la dosis y la enfermedad de tal manera que con sólo fumar 2 cigarros, el riesgo de aparición de un carcinoma de cavidad oral existe o, lo que es parecido, no hay una dosis inocua que no aumente la posibilidad de desarrollar un tumor.

El **alcohol**, otro factor de riesgo muy asociado al CE de cavidad oral, es valorado , por ejemplo, por Turati et al. (125), quienes analizan en un metaanálisis, el RR que supone el consumo de alcohol y la aparición del CE de la lengua oral, orofaringe e hipofaringe. Así, distingue entre no consumidores/consumidores leves y aquellos consumidores de grandes cantidades de alcohol. El RR fue mayor, para las 3 localizaciones, en el segundo grupo, de tal manera que los bebedores de abundantes cantidades asociaban un RR 4,1 veces mayor para el desarrollo de un CE lingual. Aun así, este riesgo fue menor que para la orofaringe e hipofaringe con valores de 7,7 y 9 respectivamente.

Znaor et al. (126) analizan el **sinergismo** existente entre el tabaco, fumado y mascado, y el consumo de alcohol, determinando que el riesgo de desarrollar un CE de cavidad oral, respecto a la población sin estos hábitos tóxicos, es 4 veces mayor si se asocia

tabaco fumado y alcohol y se multiplica por 16 si se usan ambas modalidades de tabaco asociadas al consumo de bebidas alcohólicas.

El 42% de la muestra era fumadora y el 18% bebedora de alcohol. El 11,5% refirió ser consumidores de tabaco y alcohol (sinergismo). No se encontraron diferencias significativas, respecto a estas variables, cuando se analizó la población dividida en los 3 subgrupos según DOI.

7.3.- Diagnóstico de los estadios iniciales del CE lingual.

Todos los pacientes del estudio fueron catalogados, por exploración física, como sospechosos de estadio clínico inicial (7ª edición) de CE lingual. La biopsia incisional se realizó a la totalidad de la muestra obteniéndose el resultado de carcinoma epidermoide en todos los enfermos. Las pruebas de imagen completaron el diagnóstico descartando un aumento de la estadificación.

Según el tamaño clínico y radiológico de las lesiones y, teniendo en cuenta el estadiaje de estos tumores, los carcinomas no podían medir más de 4 centímetros de diámetro máximo ni afectar a la musculatura extrínseca lingual, puesto que hubieran pasado a ser considerados T3 y, consecuentemente, excluidos del estudio (TNM de la séptima edición de la AJCC) (112).

Cuando se sospecha un CE lingual, es importante medir la lesión para poder categorizarla en un tamaño tumoral. La "T", en relación con las dimensiones de la neoplasia, no ha cambiado entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC, de tal manera de que los carcinomas menores de 2 cm son considerados T1, los que están entre 2 y 4 cm son T2 y los mayores de 4 cm son clasificados como T3. El hecho diferencial se relaciona con la DOI que, al ser un concepto anatómo-patológico, es muy difícil de valorar desde el punto de vista clínico. En este estudio, ambas categorías (T1 y T2), tuvieron prácticamente la misma representación agrupando alrededor de un 44% y un 56% de la muestra respectivamente.

Las pruebas de imagen pueden ayudar en la determinación aproximada de la DOI. Su valoración, desde el punto de vista radiológico, es compleja puesto que la profundidad de invasión tumoral, como se ha expuesto anteriormente, depende de la relación del carcinoma con la membrana basal epitelial, la cual no es posible apreciar con la imagen. La DOI radiológica (r-DOI) se mide, desde una línea que una los puntos anterior y posterior del tejido sano que contacta con el tumor y la parte más profunda o medial del mismo. Algunas de las posibles causas de sobreestimación de la r-DOI frente a la DOI patológica son el edema, la inflamación y la fibrosis tumoral existente, así como la retracción tisular de la pieza quirúrgica, una vez extirpada (127). En general, la medida de la r-DOI suele aproximarse a la DOI patológica pudiendo existir pequeñas diferencias que, al estudiarse en milímetros, condicionen cambios en la estadificación.

La ecografía intraoral preoperatoria tiene su utilidad en la determinación de la r-DOI siendo una técnica que puede resultar muy dolorosa para el paciente, provocar mucho reflejo nauseoso y ser muy dependiente del radiólogo (128,129). Tarabichi et al. (75) presentan un trabajo de revisión sistemática acerca de la utilidad de la ecografía intraoral en el manejo del CE lingual. Incluyen 19 artículos con un total de 687 pacientes refiriendo que los ultrasonidos son capaces de correlacionar de un modo correcto la profundidad tumoral y, presentándolos como una herramienta diagnóstica muy prometedora en el futuro. En nuestro estudio, la ecografía intraoral no fue una técnica empleada en el diagnóstico prequirúrgico.

La TC con contraste es una prueba muy útil en el diagnóstico de esta patología. Permite, en un breve periodo de tiempo, tener realizados tanto el estudio de cabeza y cuello como el de extensión (TC toraco-abdominal). En cuanto a la capacidad de analizar la DOI, Baba et al. (130) estudian 21 pacientes comparando la DOI patológica con la r-DOI, medida con TC con contraste y RM con contraste. Al hacer su análisis estadístico encuentran diferencias significativas, entre la r-DOI de la TC y de la RM, al compararlas con la DOI patológica, de tal manera que los valores se aproximan más entre sí, cuando se miden con TC. Los autores refieren como limitaciones un pequeño tamaño muestral y no incluir estudios con artefactos por tratamientos dentales previos, los cuales son muy frecuentes en la población y pueden limitar el uso de la TC frente a la RM. Por ello, recomiendan utilizar ambas pruebas para la valoración de los CE linguales.

La RM con contraste es la prueba gold standard para el estudio de la región lingual. Sus ventajas respecto a la TC son: mejor capacidad de definición de las partes blandas gracias a las diferentes secuencias en las que se potencia la prueba, mejor valoración de la infiltración perineural, menor distorsión por artefactos intraorales y la no irradiación de los pacientes. Vidiri y colaboradores valoran (131), en un estudio con dos observadores diferentes, la utilidad de la RM en la valoración prequirúrgica de la DOI. Para ello, comparan la r-DOI atribuida a las neoplasias con la DOI patológica y analizan la fiabilidad existente entre ambos radiólogos. Estudiaron 43 pacientes intervenidos de CE lingual apreciando muy poca diferencia de media (\leq de 1 mm) entre la r-DOI y la DOI patológica. Ambos profesionales consiguieron estadificar correctamente el 84% y el 74% de los tumores aumentando esa cifra cuando sólo se trataba de distinguir entre los pT1/pT2 vs los pT3. En resumen, concluyen que la RM es capaz de correlacionar bien la r-DOI con la DOI patológica y que la fiabilidad entre observadores es alta. Este hecho es muy importante ya que la RM sería capaz de predecir con bastante fiabilidad la DOI clínica de un tumor y se podrían tomar decisiones acerca del tratamiento quirúrgico del paciente. Aun así, parece prudente esperar a que se realicen estudios con mayores tamaños muestrales.

Baba et al. (127) proponen, mediante el uso de la RM con contraste, que si los músculos estilogloso y hiogloso se encuentran infiltrados, es bastante probable que la DOI sea mayor de 4 mm y que si la lesión es apenas indetectable, la DOI sea menor de 4 milímetros. Por tanto, siguiendo estos dos criterios recomendarían realizar o evitar la disección cervical electiva.

Todos los pacientes de la muestra salvo uno fueron estudiados por TC, 14 enfermos mediante RM y 13 con ambas pruebas diagnósticas. La utilización de la ecografía cervical fue anecdótica siendo únicamente requerida para la valoración de dudosas adenopatías y nunca como ayuda diagnóstica en la determinación de la DOI o en la valoración de márgenes intraoperatorios. No se encontró asociación estadística entre las distintas pruebas diagnósticas y los 3 subgrupos de T patológico según DOI. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos estudios aportaban una información limitada debido a la presencia de artefactos en las piezas dentarias.

El hecho de que se pidieran muchos más TC diagnósticos que RM, se debe, presumiblemente y, como se ha explicado anteriormente, a la rapidez con la que se realiza una TC frente a la demora de una RM y a la posible falsa seguridad de los clínicos interpretando esta prueba. En la muestra analizada en este estudio, se aprecia que el incremento en peticiones de RM ha aumentado claramente en los últimos años, probablemente debido al aumento de máquinas de RM en los centros hospitalarios, al mejor análisis de la enfermedad mediante esta técnica diagnóstica, a la menor distorsión producida por los artefactos metálicos intraorales y a la posibilidad de una mejor definición de la r-DOI. La medición de la r-DOI tampoco mostró, en la población total agrupada en función de T patológico según DOI, una asociación estadística entre ambas variables. Este hecho debe ser tomado con cautela puesto que sólo se midió la r-DOI en la RM y por la existencia de artefactos dentales.

7.4.- Tratamiento de los estadios iniciales del CE lingual.

Una vez que se incluyó al paciente en un estadio inicial de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico ofrecido fue la exéresis del carcinoma y la disección cervical electiva.

Sobre el **tratamiento del tumor primario**, existe bastante consenso acerca de que la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad es la opción preferida. La localización y tamaño de la neoplasia pueden condicionar la manera de tratar de reconstruir el defecto resultante pudiendo emplearse diferentes técnicas. La fulguración láser del lecho, el cierre directo, los injertos dermo-epidérmicos, los colgajos loco-regionales (81,132) y microvascularizados (82,133) son opciones reconstructivas válidas en las resecciones de los estadios iniciales del CE lingual. En general, lesiones en el borde lateral lingual son más fáciles de reconstruir con un cierre directo mientras que aquellas situadas en la cara ventral suelen precisar un aporte de tejido loco-regional. Un 82% de los pacientes estudiados presentaron un carcinoma en el borde lateral lingual. Así mismo, el 46% de los enfermos fueron reconstruidos mediante cierre directo o fulguración láser, cerca del 25% con colgajos locales (rotación lingual, colgajo FAMM, buccinador o nasogeniano) y el

29,5% restante con colgajos libres (mayoritariamente, el colgajo fascio-cutáneo antebraquial radial). Se evidenció una asociación estadísticamente significativa al analizar la relación existente entre el tipo de reconstrucción y los 3 subgrupos de T patológico según DOI lo que permite afirmar que, en esta muestra, las técnicas de reconstrucción más complejas fueron empleadas mayoritariamente en pacientes con tumores más profundos.

La otra opción de tratamiento de los tumores primarios de cavidad oral es la radioterapia radical. Sowder y colaboradores (134) elaboran un estudio en el que comparan el pronóstico de los estadios iniciales del CE de cavidad oral con las diferentes modalidades de tratamiento. Sobre la base de datos SEER americana analizan un total de 8274 pacientes en un periodo de 20 años concluyendo que el tratamiento quirúrgico es el que más SG y SLE tiene y no recomienda el uso de la RT radical sobre el tumor primario por presentar peores índices de supervivencia. Aksu y colaboradores (135) también aprecian mejor SG y SLE cuando se asocia cirugía y PORT vs RT radical con intención curativa. En esta Tesis Doctoral, todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente del tumor primario (criterio de inclusión) lo que permitió medir la DOI, el parámetro a estudio de este trabajo.

El **tratamiento del cuello N0** es lo que puede generar más controversia. En el manejo cervical de estos tumores las opciones terapéuticas existentes son la vigilancia estrecha, la radioterapia y la cirugía (esquema 1 de la introducción).

Weiss et al. (80), en el año 1994, elaboran un árbol de decisión terapéutico para valorar el punto a partir del cual se recomienda un tratamiento activo sobre el cuello N0. Dicho esquema incluía tres ramas: cirugía profiláctica, radioterapia electiva o vigilancia. El algoritmo diseñado permitía flexibilidad entre las diferentes categorías, concluyendo que era recomendable irradiar o intervenir quirúrgicamente el cuello cuando el riesgo de presentar diseminación linfática cervical fuese superior al 20%.

La tasa de recurrencia cervical de los pacientes con cuellos N0 varía entre el 30 y el 40% (136). Sin embargo, existen estudios que afirman que sólo entre el 10 y el 36% de las disecciones electivas presentan adenopatías positivas (137). Debido a este baile de

cifras y asumiendo que se podría estar sobretratando a alrededor del 70% de los pacientes, algunos autores recomiendan vigilar el cuello.

Abu-Ghanem y colaboradores (138) realizan un trabajo de revisión y metaanálisis acerca de la **vigilancia del cuello** versus el tratamiento electivo en los estadios iniciales del CE lingual. Se incluyen 23 estudios con un total de 3244 pacientes. Analizan la incidencia de recidiva cervical, la SLE y la SG en ambas modalidades de tratamiento concluyendo que la disección electiva del cuello mejora la SLE y disminuye la tasa de recidiva cervical mientras que, en relación con la SG, no aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Pese a tener un gran tamaño muestral, 20 de los estudios incluidos son retrospectivos y muchos de ellos, no distinguen entre T1 y T2. En cualquier caso, parece evidente que la disección cervical presenta mejores resultados de supervivencia relacionados con la enfermedad.

Yuen et al. (136), realizan un estudio prospectivo randomizado sobre una muestra de 71 pacientes diagnosticados de CE lingual en estadios I y II, comparando la observación cervical con posterior linfadenectomía si recidiva y la disección electiva de entrada (niveles I-III). Todos los pacientes fueron evaluados con ecografía +/- PAAF cervical antes de la intervención y controlados en cortos intervalos de tiempo durante el postoperatorio, realizándose ecografías trimestrales a todos ellos. Sus resultados muestran discrepancias muy altas en cuanto a recidiva cervical, de manera que es del 37% en el grupo observacional y del 6% en el grupo de las linfadenectomías. Sin embargo, las tasas de SLE a los 5 años son muy similares por lo que concluyen que ambas opciones terapéuticas son adecuadas y deben ser explicadas a los pacientes para tomar una decisión acerca del tratamiento a seguir.

Flach y colaboradores (137) estudian una cohorte de 336 pacientes en los que sólo 51 pacientes recibieron una disección cervical electiva. Todos los pacientes fueron sometidos a PAAF prequirúrgica en determinados ganglios de 3-4 milímetros. Estos autores encuentran diferencias significativas en SLE entre los T1 y los T2 del grupo de observación y entre aquellos pacientes que recibieron PORT (se irradiaron más los pacientes con recaída cervical en el grupo de observación que aquellos cuya disección electiva fue positiva). Las diferencias en las tasas de SLE y SG entre los pacientes del grupo

de vigilancia y los sometidos a linfadenectomía no fueron significativas, concluyendo que la disección electiva y su morbilidad asociada puede ser evitada en el 72.2% de los enfermos.

A ningún paciente de este proyecto de investigación se le ofreció la actitud terapéutica de la vigilancia cervical puesto que hubiera sido excluido del estudio.

La **irradiación profiláctica del cuello** no es la opción preferida ni por nosotros ni por el panel de expertos que elaboran algunas de las guías clínicas (37).

Boysen et al. (84) realizaron en el año 1992 un estudio prospectivo acerca del uso de la radioterapia cervical electiva en pacientes con CE de cabeza y cuello. Sobre una serie de 254 pacientes, 115 (45%) presentaban neoplasias intraorales y 82 de ellos en estadios iniciales. Presentan unos resultados con recidivas regionales del 8.7% y muertes asociadas a estas recidivas del 7.8%. Los porcentajes de recaídas regionales y a distancia, en función de los estadios tumorales, así como las curvas de función de supervivencia KM, también estratificada por estadios, fueron muy similares. Este trabajo está muy condicionado por la mezcla de pacientes con CE de todas las localizaciones de la región de la cabeza y el cuello siendo complicado sacar conclusiones de puntos anatómicos concretos al analizar conjuntamente tumores situados en la laringe, orofaringe, hipofaringe, región nasosinusal y la cavidad oral.

Brennan et al. (139), elaboran un ensayo randomizado en pacientes diagnosticados de CE lingual T1, T2 y N0. A todos ellos se les realizó la extirpación del tumor y, en función de los resultados histopatológicos (entre ellos, DOI > de 7mm), fueron sometidos a PORT cervical profiláctica (lecho y cuello) o a una linfadenectomía electiva (niveles I-III ó I-IV, en función del cirujano). Este estudio se diseñó para reclutar 40 pacientes a lo largo de un periodo de 3 años, pero tuvieron que detenerlo cuando llevaban 25 puesto que se cumplió uno de los criterios de suspensión del ensayo (más de 5 recidivas en los primeros 20 pacientes). Uno de los 25 enfermos quedó fuera del análisis quedando 18 pacientes irradiados y 6 operados, de los cuales 6 recidivas se produjeron en los cuellos tratados con PORT y 1 en el intervenido quirúrgicamente. La tasa de recidiva loco-regional global medida a los 3.4 años fue del 23% y la SG y SLE a los 4 años fue del 71% y 64% respectivamente. Estos autores plantean que la baja tasa de SLE puede orientar el

tratamiento hacia opciones más agresivas o a la búsqueda de nuevos factores pronósticos tumorales. Al analizar únicamente 25 pacientes, los resultados deben ser valorados con precaución, pero la aparición de enfermedad cervical se produjo en el 33,3% de los pacientes irradiados y en el 16,6% de los enfermos operados, lo que implica que el grupo sometido a PORT electiva recidivó regionalmente el doble que el grupo intervenido quirúrgicamente.

Ningún paciente de este estudio fue sometido a irradiación profiláctica del cuello, puesto que hubiera sido excluido del trabajo.

El **vaciamiento cervical electivo** es la siguiente opción terapéutica. Pese a existir 2 ensayos clínicos prospectivos randomizados (140,141) que comparan la disección electiva y terapéutica del cuello en pacientes N0 (cavidad oral y lengua) y que no recomiendan el tratamiento quirúrgico profiláctico de entrada, la mayoría de la bibliografía existente sí que lo avala (64,87,88,142,143) . De hecho, existen dos grandes ensayos que apoyan el hecho de realizar la linfadenectomía en pacientes con CE en estadio tempranos. El más conocido es el llevado a cabo por D´Cruz et al. (96) y publicado en “The New England Journal of Medicine” en el año 2015 mientras que el segundo fue el liderado por Hutchinson et al. (144) en el Reino Unido en 2019.

D´Cruz et al. (96) realizan un estudio, en un único centro, sobre 496 pacientes quienes fueron distribuidos de forma randomizada a dos brazos de tratamiento en función de si se vigilaba el cuello o se realizaba la disección electiva en el mismo acto quirúrgico que la extirpación tumoral. El 85,3% de los enfermos estudiados presentaron un CE lingual. Debido a la alta tasa de recidiva cervical observada en el grupo observacional, el ensayo tuvo que ser detenido por criterios previamente establecidos. Las diferencias en SG y SLE fueron de 12,5 y 23,5 puntos porcentuales a favor de la disección electiva, observándose que la recidiva ganglionar regional fue la localización más importante de recurrencia de la enfermedad. El grupo de vigilancia cervical presentó más recidiva regional y más invasión extracapsular que los pacientes sometidos a disección electiva, en parte también explicado por el hecho de que muchos pacientes del grupo inicialmente intervenido del cuello fueron irradiados. Otro dato relevante de este estudio es que la DOI fue el único factor asociado significativamente con la positividad del

cuello, observándose un aumento del riesgo de presentar adenopatías patológicas al pasar de 3 a 4 milímetros.

Hutchinson et al. (144), en un estudio multicéntrico sobre 596 pacientes en estadios iniciales de CE de cavidad oral, compararon los posibles beneficios de la disección electiva vs la terapéutica (aquella realizada cuando recidivaba el tumor). Para ello, analizaron dos cohortes de enfermos con 2 subgrupos cada una. En el primer grupo, el randomizado, los pacientes fueron distribuidos 1:1 a disección electiva o vigilancia mientras que, en el segundo, la observacional (compuesta por pacientes que no querían ser randomizados o aquellos cuyo cirujano prefería una actitud terapéutica concreta) no hubo aleatorización para subdividir entre linfadenectomía y control cervical. Decidieron medir SG, SLE, recidiva loco-regional y eventos adversos a los 6 meses. El reclutamiento de pacientes de este ensayo también tuvo que ser detenido por los claros beneficios que presentaban los subgrupos a los que se les realizó la disección cervical. En ambos grupos, el randomizado y el observacional, la SG no resultó significativa entre los 2 subgrupos mientras que la SLE y la recidiva loco-regional sí que lo fueron a favor de aquellos pacientes que habían sido operados del cuello. Los eventos adversos fueron mayores en los pacientes operados del cuello, pero la gran mayoría de ellos fueron considerados leves. La tasa global de metástasis cervicales ocultas de este estudio fue del 25,4% en los vaciamientos electivos y el 27,6% de los enfermos a los que se les vigiló el cuello, posteriormente presentaron recidiva ganglionar. Otro dato que resaltar de este trabajo es lo contundente que es con la necesidad de hacer disecciones electivas a aquellos tumores pequeños (T1) que en apariencia pueden resultar anodinos. Por último, analizan el efecto conjunto de los ensayos randomizados existentes en la literatura científica, acerca del tratamiento cervical de los estadios iniciales de CE intraoral. Tanto la SG como la SLE, con diferencias estadísticamente significativas, fueron mejores en aquellos pacientes a los que se les realizó la disección cervical electiva en comparación con los enfermos a los que se les operó una vez diagnosticada la recidiva.

En nuestro estudio, la totalidad de la muestra fue sometida a una disección cervical electiva (criterio de inclusión) como parte del tratamiento primario de su enfermedad.

Las disecciones cervicales han evolucionado desde su descripción inicial por el Dr. Crile a principios del siglo XX (145), pasando de ser muy radicales a cada vez más conservadoras. El hecho de que las disecciones se hagan de modo más selectivo es debido a que se sabe que, en función de la localización del carcinoma, los niveles con mayor riesgo de diseminación linfática son diferentes (16).

Woolgar et al. (146) analizan la localización de las metástasis ganglionares de los tumores de cavidad oral y orofaringe. Divide los 115 casos de CE lingual registrados en 61 pN0 y 54 pN+. En general, los niveles más afectados fueron el I, II, y III, presentando también afectación de los niveles IV y V hasta en el 19% y 5% de los casos respectivamente. La crítica que se le puede hacer a este artículo es que no menciona el estado ganglionar prequirúrgico. Pantvaydia et al. (147), sin embargo, observan que el porcentaje de afectación ganglionar de los niveles IV y V fue del 7% y del 3,8%, siempre estando afectados los niveles superiores. Kohler et al. (148), observan que alrededor del 7% de los pacientes con CE de cavidad oral y cuellos N0 presentan afectación de los niveles IV y V y que cuando éstos son positivos la SLE es menor por el aumento de metástasis a distancia. Otros autores encuentran una tasa de “skip metastases” en el nivel IV de hasta un 5,5% sin apreciar que esta agrupación ganglionar esté más afectada cuando hay ganglios superiores positivos. Por tanto, recomienda el vaciamiento selectivo supraomohideo (I-III) en los pacientes N0 con CE de cavidad oral (149).

Farmer y colaboradores (17) y Molstrom et al. (18), emplean técnicas de Medicina Nuclear para localizar los ganglios con mayor riesgo de migración neoplásica en pacientes concluyendo que los niveles más afectados son I-III aunque la diseminación al nivel IV de los CE linguales debe ser más ampliamente estudiada.

Guo et al. (88) realizan un estudio en pacientes N0 con CE de cavidad oral, comparando el vaciamiento de los niveles I-III con el vaciamiento radical modificado (niveles I-V). Aprecian que no hay diferencias significativas relacionadas con la SLE y la tasa de recurrencia cervical entre ambos grupos y que la calidad de vida respecto a la funcionalidad y el dolor del hombro es mejor ($p < 0,05$) en los sometidos al vaciamiento más conservador. Por tanto, el vaciamiento selectivo de los niveles I-III está indicado en los pacientes con CE de cavidad oral que sean N0.

La diseminación tumoral de los carcinomas al **cuello contralateral** es otro tema controvertido. En general, las guías clínicas avalan la disección electiva del lado opuesto cuando las neoplasias se sitúan en localizaciones con drenaje linfático bilateral (suelo de boca, base lingual o paladar blando) o cuando la lesión se acerque o sobrepase la línea media (37). Por tanto, en los tumores linguales puramente dorsales o localizados en la cara ventral, la necesidad de realizar disecciones electivas del lado contralateral es muchas veces recomendable.

Fan et al. (150) presentan un estudio muy completo acerca de los parámetros clínicos e histológicos relacionados con la presencia de metástasis cervicales contralaterales. Así, revisan la influencia del tamaño de la lesión, estadio tumoral, la infiltración perineural y linfovascular, la DOI, la positividad del cuello ipsilateral... en relación con la aparición de metástasis contralaterales. Exponen mucha literatura detallada sobre este tema argumentando que hay dos cosas claras: el pronóstico de los pacientes es peor si existen metástasis contralaterales y no existe un consenso claro sobre la necesidad de realizar disecciones electivas del lado opuesto al carcinoma.

Lim et al. (151) presentan un estudio sobre una cohorte similar a la de esta Tesis Doctoral (54 pacientes T1 y T2 con cuellos negativos) en el que comparan el tratamiento electivo del cuello contralateral con la vigilancia. El 30% del grupo observacional recibió RT electiva. Sólo un paciente del total de la muestra, perteneciente al grupo operado, presentó una adenopatía positiva contralateral (el cuello ipsilateral también fue positivo) y todas las recidivas se produjeron en el mismo lado que el tumor primario. Concluyen que la vigilancia del cuello contralateral es un tratamiento óptimo en el contexto del CE lingual.

González et al. (152) analizan 203 pacientes con CE de borde lateral lingual a los que se les trata mediante extirpación tumoral y disección cervical. Los cuellos contralaterales fueron intervenidos si se sospechaban adenopatías positivas o si los tumores sobrepasaban la línea media. El objetivo del estudio era evaluar, en estas neoplasias, que parámetros podían predecir la recidiva en el cuello contralateral. Concluyen que los tumores pobremente diferenciados y aquellos con poca respuesta

inflamatoria presentan más riesgo de recidiva contralateral. La relación de la DOI con la enfermedad contralateral no fue significativa.

Bier-Laning y colaboradores (142) analizan una serie retrospectiva de 50 pacientes con tumores T1 y T2 de lengua en los que evalúan la posibilidad de afectación cervical contralateral en función del espesor tumoral. Llegan a la conclusión, no estadísticamente significativa, de que por cada mm que aumenta el espesor de la neoplasia el riesgo de desarrollar enfermedad contralateral sube un 5% y recomiendan su disección electiva cuando este parámetro supere los 3.75mm. Una diferencia con nuestro estudio es que el 25% de sus pacientes presentaban enfermedad ganglionar (N+) ipsilateral en el momento del diagnóstico por lo que ya estaban en estadio III (avanzado).

Por último, la técnica de la biopsia selectiva de ganglio centinela ayuda en la determinación de los tumores con drenaje bilateral o aberrante. Así, existen estudios que afirman que el 10% de los tumores intraorales de localización lateral pueden drenar bilateralmente y que un 3% de los mismos lo pueden hacer al lado contralateral (90).

El concepto **“skip metastases”** hace referencia a la presencia de enfermedad en niveles ganglionares que no son la teórica primera estación de drenaje de los tumores. La lengua, por sus características de movilidad, vascularización y amplia red linfática no es raro que pueda presentarlas en ambos lados del cuello. Rastogi y colaboradores (153) realizan un estudio retrospectivo, sobre una serie de 33 pacientes con carcinomas linguales T1-T3, N0 ó N+, en el que analizan la relación de la profundidad de invasión y el tamaño tumoral con la aparición de las **“skip metastases”**. Sus resultados fueron significativos de tal manera que los tumores T2-T3 y los que tenían una DOI > de 3 mm presentaban un mayor riesgo de desarrollar **“skip metastases”**. Concluyen que cuanto más grande sea el tumor o más DOI presente, la posibilidad de desarrollar este patrón de diseminación es mayor. Estos resultados podrían llevar a confusión ya que sólo hubo 3 pacientes con este tipo de enfermedad ganglionar lo que implica que son pocos para realizar una afirmación tan rotunda. El hecho claro es que a mayor tamaño tumoral o DOI, existe una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad ganglionar siendo dudoso que exista una mayor tasa de **“skip metastases”**.

De la muestra analizada en nuestro estudio se puede afirmar que la extensión del vaciamiento cervical fue dependiente del cirujano realizándose una disección cervical unilateral en el 55% de los pacientes. El 67% de los enfermos a los que sometió a una linfadenectomía bilateral presentaban tumores clínicamente T2. Se encontró una asociación significativa entre el tipo de vaciamiento realizado y T patológico según DOI de tal manera que sólo un 10% de los vaciamientos unilaterales fueron clasificados como pT3 mientras que ese porcentaje aumentó hasta el 60% cuando el vaciamiento fue bilateral.

La opción de realizar la disección electiva en función de la DOI (37), se analizará en el apartado de discusión de los objetivos específicos, al discutir la relación de la profundidad de invasión tumoral con la presencia de adenopatías cervicales positivas.

La alternativa quirúrgica a la disección cervical electiva es la **biopsia selectiva de ganglio centinela** (BSGC). Es importante recalcar que es una técnica diagnóstica cuyo fin es estadificar mejor a los pacientes, que requiere un protocolo muy bien establecido entre los servicios quirúrgicos, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica y que implica mucha coordinación entre los distintos profesionales. Los estudios de Medicina Nuclear (inyección de radiotrazador, linfoescintigrafía y la SPECT-TC) detectan las primeras estaciones de drenaje linfático permitiendo analizar esos ganglios antes de tomar la decisión final de si es necesaria la linfadenectomía. Si los ganglios cervicales, tras el complejo y tedioso procesamiento anatomo-patológico, resultan positivos, hay que completar la disección cervical en el plazo de 3 semanas. Antes de realizar la BSGC, es obligatorio validar la técnica por parte de todos los profesionales lo que, a nivel quirúrgico, implica que en la misma operación se localicen los ganglios centinelas y posteriormente se complete la disección cervical. Una de las ventajas de esta técnica es que al determinar con precisión la primera estación de drenaje linfático, en teoría, la posibilidad de aparición de las “skip metastases” es más remota.

Schilling et al. (90), presentan los resultados a 3 años de un estudio multicéntrico de BSGC en carcinomas intraorales en estadios I y II. Incluyen 415 pacientes y 483 cuellos (68 pacientes con marcaje bilateral de ganglios) identificando un total de 1342 ganglios. Refieren un 23% de metástasis cervicales ocultas con una sensibilidad del 86%, un valor predictivo negativo (VPN) del 95% y una tasa de falsos negativos (FN) del 14%. La SG fue

del 88% y la SLE del 92% mientras que la recidiva cervical de los pacientes con BSGC+ y BSGC- fue del 15% y del 5% respectivamente. Uno de los principales datos a extraer de este ensayo europeo es que el 71% de los pacientes no tuvieron que ser sometidos a una disección electiva del cuello.

El mismo grupo de trabajo (154) presenta, unos años después, unas guías quirúrgicas de consenso para definir mejor qué pacientes pueden beneficiarse de la BSGC. Uno de los puntos debatidos en esa reunión fue la profundidad de invasión tumoral. El quid de la cuestión es si existe un punto de DOI a partir del cual la posibilidad de que existan ganglios centinelas positivos sea muy alta y, por tanto, no merezca la pena ofrecer la biopsia selectiva de dichas adenopatías ya que estarías sometiendo al paciente a dos intervenciones quirúrgicas. Alrededor del 50% de profesionales de la conferencia estuvo de acuerdo en ofrecer la BSGC en aquellos casos en los que la posibilidad de propagación linfática fuese mayor del 60% (no está claro cuál es ese punto). Sin embargo, el grupo de pacientes representados en esa reunión abogaban por realizar la BSGC, por el hecho de estadificar mejor su enfermedad, y no se mostraban especialmente preocupados acerca de tener que ser sometidos a una segunda intervención. El panel de expertos considera que la BSGC es muy útil no sólo porque mapea todas las posibles estaciones de drenaje sino porque su procesamiento histológico aporta mucha información temprana acerca de las características del tumor (invasión extracapsular, presencia de micrometástasis o células tumorales aisladas). Disponer de esos datos, que podrían escaparse del análisis histológico convencional, puede repercutir en la utilización de tratamientos adyuvantes y variar el pronóstico de los pacientes. Por último, refieren que la selección de candidatos a BSGC debe hacerse de forma muy cuidadosa cuando la DOI sea mayor de 10mm.

Existen trabajos acerca del uso de la BSGC en el CE lingual. Así, Yang et al. (155) realizan un metaanálisis acerca de este tema aportando información sobre 35 estudios y un total de 1084 pacientes. Estos autores no encontraron diferencias significativas, en la recidiva cervical, entre los pacientes sometidos a disección electiva vs BSGC y entre aquellos con BSGC+ vs BSGC-. Tampoco encontraron, a su vez, diferencias entre BSGC positiva vs BSGC negativa en los pacientes rescatados quirúrgicamente tras la recidiva cervical. Se detectaron el 98% de los ganglios centinelas previamente marcados, la sensibilidad de la técnica fue del 92% y el VPN del 96%. Con todos estos datos concluyen

que la BSGC puede definir y estadificar correctamente el cuello en el carcinoma epidermoide lingual.

Los Servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica del HGUGM están en proceso de validación de la técnica de BSGC en los estadios iniciales de carcinoma epidermoide de cavidad oral.

En definitiva, hay una cosa que parece clara cuando se revisa la literatura científica: en los pacientes con estadios iniciales de CE de cavidad oral y, por tanto, de lengua, hay que tener algún tipo de actitud proactiva sobre el cuello. La disección electiva de entrada o la BSGC son dos técnicas respaldadas por la literatura cuya misión es diagnosticar, estadificar y tratar los cuellos con posibles metástasis ocultas.

El **tratamiento adyuvante (PORT y QT)** del CE lingual depende en gran parte de los resultados anatomo-patológicos de la pieza quirúrgica y de los ganglios cervicales. La decisión de recurrir a estas modalidades terapéuticas se toma en los comités de tumores, en función de dichos resultados y de las características individuales de cada paciente.

En un estudio multicéntrico internacional, liderado por Fridman et al. (156) se analiza el papel del tratamiento adyuvante en los estadios iniciales del CE de cavidad oral. Sobre una muestra de 1257 pacientes, concluyen que el tratamiento adyuvante postquirúrgico estaría justificado en pacientes con márgenes próximos o positivos. Un dato interesante de este artículo es que la DOI, en su análisis univariante y multivariante, es un predictor independiente de la recidiva local para los T1N0, así como para recidiva local (multivariante) ajustada por radioterapia.

Chen y colaboradores, en otro trabajo sobre 567 pacientes (91), observaron que la DOI, en el análisis univariante fue un factor pronóstico para recidiva local, enfermedad metastásica, tiempo libre de enfermedad y supervivencia global. Además, incluye la DOI como factor de riesgo menor para recibir tratamiento adyuvante, si ésta es mayor de 10 mm o pT3. En definitiva, la profundidad de invasión tumoral es un elemento más a considerar cuando se plantea PORT.

Subramaniam et al. (157) realizan un trabajo muy interesante de revisión acerca de los factores histológicos adversos y el uso de PORT en los estadios iniciales del CE de

cavidad oral. Uno de los puntos interesantes que trata es la identificación de aquellos tumores que pueden ser considerados de alto riesgo, según los hallazgos anatómopatológicos. En general, los factores que se asocian a un peor pronóstico en los diferentes trabajos son: la invasión perineural, la invasión linfovascular, la DOI y la situación de los márgenes. Al analizar los datos pronósticos individualmente, el hecho de sólo tener un factor de riesgo no es indicación de PORT, ni siquiera para los márgenes cercanos (no existe nivel de evidencia 1); sin embargo, cuando varios de ellos están presentes, sí que parece que los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con radioterapia. Este grupo propone utilizar los scores validados para determinar qué pacientes son de alto riesgo y en cuales se podría valorar la escalada terapéutica. Por último, consideran que al haberse introducido la DOI en la última clasificación TNM, el papel del resto de factores de riesgo histológico debe ser reevaluado.

En cuanto al tratamiento adyuvante con quimioterapia, los resultados de dos ensayos clínicos liderados por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) fueron publicados en el año 2004. En ellos, se analizaba el papel del tratamiento adyuvante con PORT y quimioterapia en pacientes con carcinomas escamosos localmente avanzados de cabeza y cuello. Un año después, Bernier, Cooper et al. (59), comparan ambos ensayos clínicos concluyendo que los márgenes patológicos afectados y la presencia de extensión extranodal son los dos factores más relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad y que la quimioterapia adyuvante debería ser valorada en pacientes que presenten tumores con 1 ó 2 de estas características. Así pues, la DOI no es considerada criterio para tratamiento adicional con fármacos antineoplásicos.

En la serie descrita en este trabajo, el 47% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con PORT y en sólo 2 enfermos se empleó quimioterapia. El uso de PORT presentó una asociación significativa con T patológico según DOI de tal manera que, de los pacientes irradiados, el 60% fueron pT3 y de los no irradiados, sólo el 6% tuvieron una DOI > de 10 milímetros.

7.5.- Pronóstico del CE de cavidad oral y lingual.

Antes de entrar en detalle acerca de la influencia de la DOI en el cambio de estadiaje y pronóstico del CE lingual, se revisa lo que la literatura científica refiere acerca de la supervivencia de estos pacientes. Uno de los aspectos claves es la detección precoz del carcinoma epidermoide (158). Nóbrega et al. (159) realizan un estudio en un área menos desarrollada sanitariamente como es Brasil. El 70% de los pacientes con CE lingual fueron diagnosticados en estadios avanzados concluyendo que la detección precoz es muy importante ya que los estadios avanzados tienen peor pronóstico. Recomiendan programas de educación sanitaria a la población para promover el conocimiento de los factores de riesgo y para concienciar acerca de la importancia de las revisiones frecuentes de la cavidad oral.

7.5.1. Pronóstico general.

Cheraghlou et al. (58) presentan el trabajo de análisis temporal más largo de la literatura (1973-2014) que estudia la evolución del pronóstico del CE de cavidad oral. Sus fuentes de información fueron el Surveillance, epidemiology and end results (SEER) y el National Cancer Data Base (NCDB) de los Estados Unidos de América. Se identificaron un total de 16.030 pacientes intervenidos quirúrgicamente de los que poder obtener la información requerida para el trabajo. El CE lingual ha aumentado su incidencia en un 50% cuando se comparan los intervalos de tiempo 1973-1980 vs 2011-2014. El pronóstico de los estadios iniciales del CE intraoral ha mejorado de forma gradual con el paso de las décadas, pasando la SLE a 3 años de un 78% a un 92%. Sin embargo, la SLE de los estadios avanzados se mantuvo más o menos estable hasta la primera década del siglo XXI donde empezó a mejorar hasta situarse en el 70,3%. En su análisis multivariante, apreciaron que, dependiendo la década de diagnóstico de la enfermedad, la tasa de peligro (hazard rate) fue menos del 50% para aquellos pacientes diagnosticados después del 2011 en comparación con los que lo fueron en la década de 1970. Refieren que la tasa de vaciamientos cervicales en estadios iniciales ha aumentado en 15 puntos desde el año 1990 y que el mejor pronóstico de estos pacientes es evidente. La adyuvancia en los

estadios iniciales de los CE de cavidad oral ha ido disminuyendo en los últimos años, coincidiendo con el aumento de la SLE de los pacientes clasificados en estos estadios, mientras que, el uso de PORT +/- QT ha aumentado en los estadios avanzados, también coincidiendo con la mejora de la SLE asociada a estos tratamientos. Aun así, concluyen que son necesarios futuros trabajos que permitan sacar conclusiones acerca de la individualización del tratamiento en función de las características histológicas del tumor y de la localización anatómica.

No está claro si la supervivencia del CE lingual es parecida al del resto localizaciones intraorales, de tal manera que algunos autores afirman que no hay diferencias entre ellas (158) mientras que otros refieren un peor pronóstico cuando la localización del tumor primario está en la lengua (160). Rusthoven y colaboradores (161) estudian una serie de 6791 pacientes con CE de cavidad oral en estadios I y II. El 40% de la cohorte se correspondía con CE linguales. El objetivo del trabajo fue comparar la supervivencia global y la supervivencia específica de los tumores linguales vs las neoplasias de otras localizaciones de la cavidad oral. Así, la SG a 2 y 5 años fue del 77% y 61% para el CE de lengua y del 84% y 65% para las restantes de neoplasias intraorales ($p < 0,05$), mientras que la supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años fue del 83% para la lengua y del 94% para el resto de la cavidad oral ($p < 0,05$). Cuando dividieron por estadios tumorales observaron diferencias significativas en SG en los T1 y en supervivencia específica en los T1 y en los T2. En su análisis multivariante observan que el riesgo de muerte es mayor en pacientes jóvenes con CE de lengua en estadio II (T2N0). Por ello, proponen que los estadios iniciales de CE lingual puedan ser incluidos en ensayos clínicos donde se valore el beneficio de tratamientos más agresivos. Otro trabajo del mismo autor (162), documenta que los pacientes en estadios iniciales de CE lingual presentan una alta tasa de recidiva loco-regional y una supervivencia parecida a los estadios avanzados de carcinomas orofaríngeos por lo que insisten en la necesidad de realizar ensayos clínicos.

El trabajo realizado por Luryi et al. (163) es muy interesante. Analiza el pronóstico de los estadios iniciales de los carcinomas intraorales (casi el 50% eran de localización lingual) en relación con diversos factores de su tratamiento donde se incluyen variables clínicas de tratamiento (estadio tumoral, realización de disección electiva, uso de PORT y

QT, márgenes quirúrgicos, ser intervenido en centros oncológicos de referencia, ser operado en un centro donde se traten muchos casos...) y variables demográficas (edad, sexo, raza, tipo de seguro médico...). El análisis univariante mostró diferencias significativas en la supervivencia a favor de los pacientes que recibieron una disección cervical electiva o que fueron operados en centros con mucho volumen de pacientes u hospitales de referencia oncológica. El pronóstico fue peor en aquellos enfermos que tuvieron márgenes positivos o que fueron tratados con PORT o QT. En el análisis multivariante el uso de PORT o QT, los márgenes positivos, el tratamiento en centros no oncológicos y el uso de seguros médicos no privados empeoraron la supervivencia mientras que sólo la linfadenectomía la mejoró.

Marra et al. (69) presentan una serie de 103 pacientes donde estudian la SLE y la SG del CE lingual, en todos sus estadios, analizando los parámetros clínicos e histológicos que pueden influir en el pronóstico. 62 de los pacientes se encontraban en estadios iniciales, de los cuales, 12 recidivaron y 4 fallecieron. Presentan unos resultados en los que se aprecia que la infiltración perineural y la invasión extracapsular son estadísticamente significativos en términos de SLE y de recidiva cervical pero no lo son para la SG. El resto de los parámetros estudiados, incluida la DOI, no fueron significativos.

7.5.2.- Influencia pronóstica de la DOI y del nuevo TNM.

El objetivo principal de este trabajo es valorar el pronóstico, en términos de SG y TLE, del CE lingual en función de la DOI agrupada según la octava edición de la AJCC.

La profundidad de invasión tumoral está bien establecida como factor de riesgo en los carcinomas de cavidad oral de tal manera que existe una asociación clara entre el aumento de la DOI y un empeoramiento de la SG y de la SLE. González-Moles et al. (111) refieren, sobre una muestra de 81 pacientes diagnosticados de CE lingual, que la DOI es el parámetro que más condiciona la supervivencia de estos enfermos estableciendo diferencias significativas entre aquellos tumores con una profundidad menor de 3 mm y aquellos que la superaban. Sin embargo, existen trabajos que no encuentran relación entre la DOI y la supervivencia (107,164).

Como ya se ha referido anteriormente, la DOI es capaz, per se, de modificar la categoría T de la clasificación TNM de los carcinomas de cavidad oral. Este hecho tiene una gran trascendencia porque puede conllevar un aumento del estadiaje, empeorar el pronóstico (SG y SLE) (69) y, además, ser otro criterio más para valoración de tratamiento complementario con PORT.

¿Qué dice la literatura científica acerca del cambio de estadiaje de la “T” en función de la DOI y su implicación pronóstica?

Ebrahimi et al (20). realizan un trabajo, previo al cambio de estadiaje en la 8ª edición de la AJCC, en el que plantean incluir la DOI en la categoría “T” del TNM de los tumores de cavidad oral y analizan cómo variaría el estadiaje, en función de ella, respecto a la 7ª edición. Se trata de un estudio multicéntrico internacional con 11 hospitales incluyendo un total de 3149 pacientes en el periodo de tiempo comprendido entre 1990 y 2011. Apreciaron que el incremento de la DOI estuvo relacionado con un aumento en las categorías pT y pN, con la invasión extranodal, con los márgenes positivos y con estadios más avanzados de la enfermedad. Refieren que la mortalidad específica de la enfermedad es peor, con resultados estadísticamente significativos, cuando la DOI es > de 5 mm en los pT1 y cuando es > de 10 mm en los pT2 y pT3. Estos autores proponen hasta 5 modelos diferentes de como la DOI podría entrar a formar parte de la clasificación TNM siendo los 5 y 10 mm las medidas de referencia para ello. Aprecian un cambio de estadiaje, en función de la DOI, del 42% aumentando de categoría un 32,5% y disminuyendo un 9,5%. El 63% de los T1 se convirtieron en pT2 y el 47% de los T2 pasaron a pT3. El análisis multivariante mostró que la DOI es un predictor independiente de supervivencia específica de enfermedad en esta patología y refieren una mayor discriminación entre las categorías “T”, relacionada con la SG y SLE, cuando incluyen la DOI en el sistema de estadiaje.

Pollaers et al. (165) , realizan uno de los primeros trabajos comparativos de la 7ª y 8ª ediciones de la AJCC. Sobre una cohorte de 118 pacientes intervenidos de CE de cavidad oral, observan un cambio de estadiaje global en un 30% de los mismos. Los pT1 disminuyeron considerablemente, los pT2 se mantuvieron prácticamente iguales y los pT3 aumentaron de forma importante debido a la inclusión de la DOI. Este trabajo concluyó

que había diferencias significativas, al valorar la SLE cuando se comparaban los grupos pT1 vs pT2, pT1 vs pT3 y pT2 vs pT3.

Tirelli et al. (166) comparan la 7ª y 8ª edición de la AJCC en una muestra de 167 pacientes diagnosticados de CE intraoral (43% en lengua) observando un aumento de estadiaje en el 31% de la muestra sin apreciar disminución en ningún caso. Mientras que, según la 7ª edición, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) respecto a pT no fue estadísticamente significativa, con la 8ª edición sí lo fue y la DOI > de 10 mm fue considerada un factor de mal pronóstico.

Murthy et al. (167), valoran la validación del nuevo sistema en estadios iniciales de CE de cavidad oral en una cohorte de 441 pacientes. Para ello, comparan la supervivencia global (SG), la SLE y el control local utilizando ambos sistemas. En el análisis global de la muestra, incluyendo los que salieron pN+, la SG y SLE salieron estadísticamente significativos, entre los diferentes estadios, con ambos sistemas de clasificación. Sin embargo, si únicamente se analizan los pT1N0 y pT2N0 (224 sujetos) sólo se observa significación estadística, en SG y SLE, implementando la octava edición, de ahí la importancia de la DOI. Otros datos en los que se aprecia la relevancia de la profundidad de invasión tumoral son el control loco-regional y a distancia de la enfermedad, ya que las curvas KM se separan entre los pT1 y pT2. La DOI hace que, con el nuevo estadiaje, la afectación nodal (cuello +) disminuya para los pT1 y aumente en los pT2 y pT3, recalcando la importancia de los 5 mm de profundidad.

Amit et al. (168), analizan el pronóstico, en SG y SLE, de 244 individuos diagnosticados de CE lingual según el nuevo sistema de estadificación. El 37% de los pacientes incrementan su estadio en función de la DOI atribuyendo el 50% de esta subida a cada aumento (de pT1 a pT2 y de pT2 a pT3). A la hora de analizar la SG y la SLE en función de la "pT", medida según los criterios de la octava clasificación, y comparándolas con la séptima edición, observan diferencias estadísticas entre los pT2 y pT3. La crítica que se puede hacer a este trabajo es que el 30% de la muestra era N+ y, por tanto, no son estadios iniciales de CE de lengua.

Matos et al. (169), realizan un trabajo sobre 298 pacientes con CE de cavidad oral en todos los estadios. Observan que el 29% y el 14,5% de los pT1 se transforman en pT2

y pT3 respectivamente y, el 62% de los pT2 escalan a pT3. Aquellos pacientes que subieron de estadio tumoral, según la octava edición, presentaron diferencias estadísticamente significativas, en SG y SLE, respecto a los que se mantuvieron en el mismo escalón de la enfermedad. Cuando analizan la SG y la SLE en función de la séptima u octava clasificación de la AJCC, observan que, para la 7ª, existen diferencias significativas en la SG entre todos los grupos (pT1-pT2; pT1-pT3; pT2-pT3) mientras que en la SLE son significativos los resultados entre pT1-pT2 y pT1-pT3, pero no entre pT2-pT3; sin embargo, teniendo en cuenta la 8ª, se observan resultados significativos, tanto en SG como en SLE, entre pT1-pT3 y pT2-pT3, pero no entre pT1-pT2. Finalmente, concluyen que, con la inclusión de la DOI en la clasificación TNM, la estadificación de pacientes con CE de cavidad oral es mejor y está asociada a una peor SG y SLE.

Otros autores como Vuity et al. (170), evalúan la importancia de la DOI, según la nueva clasificación TNM afirmando que, en el análisis multivariante de 449 pacientes con diagnóstico de CE de cavidad oral, es un predictor independiente de SG junto al género y la diseminación linfática y de SLE junto al género, invasión perineural y la propagación ganglionar. Estos autores refieren que al TNM de la octava edición le falta poder discriminatorio en los estadios avanzados de la enfermedad porque el T4 sólo hace referencia a estructuras anatómicas.

A la hora de analizar, en esta Tesis doctoral, la asociación del tamaño clínico de los tumores según la séptima edición de la AJCC con T patológico según DOI dividida en los 3 subgrupos descritos en la octava edición se apreció, con diferencias significativas, que casi el 50% de los T1 clínicos se mantuvieron en el subgrupo pT1 (DOI < de 5mm) mientras que el 47% de los T2 clínicos sufrieron un aumento de categoría T a pT3 (DOI > 10mm) siendo el porcentaje global de pacientes que modificaron su categoría T del 52,5%. Estos resultados fueron estadísticamente significativos recalcando la importancia de la DOI para clasificar estos tumores. Cuando se analizó la asociación entre la coincidencia de la categoría T clínica de la séptima edición con pT global de la octava (teniendo en cuenta tamaño y DOI) así como entre la coincidencia de pT según tamaño con pT según DOI, se apreciaron diferencias significativas de tal manera que lo que se observó fue mucha coincidencia en el subgrupo pT1 y prácticamente ninguna en el subgrupo pT3. Esto puede ser interpretable puesto que en la muestra no se incluyó ningún tumor clínicamente T3 y,

por tanto, las lesiones reclasificadas a pT3 generarán muchas diferencias (posible sesgo) en el estudio por no tener un grupo clínico comparativo. Sin embargo, sirve para apreciar como la DOI es capaz de reclasificar al alza muchas de estas neoplasias.

El cambio de la categoría pT entre la séptima y octava edición presentó una asociación estadísticamente significativa cuando se valoró su coincidencia en función de los subgrupos de T patológico según DOI, de tal manera que, una vez más, hubo mucha coincidencia en pT1 y muy poca en pT3. Sin embargo, y pese al gran cambio de categoría T (52%), sólo 18 pacientes (29,5%) sufrieron modificaciones en su estadificación cuando se compararon la 7ª y 8ª edición. De todos esos cambios, 15 estuvieron relacionados con la T y 3 con la categoría N debido a que, como se explicó en el apartado de resultados, cuando los tumores se diseminan a los ganglios linfáticos (N+), los estadios se igualan entre ambas ediciones.

El objetivo principal de este proyecto de investigación fue analizar el pronóstico de los estadios clínicos iniciales del CE lingual en función de la profundidad de invasión tumoral o "Depth of Invasion" (DOI) agrupada según la última clasificación de la AJCC. Para el análisis del TLE y la SG en función de T patológico según DOI, se decidió comparar primero los 3 subgrupos poblacionales por separado y posteriormente agrupando pT2 y pT3 debido a que existe bibliografía científica, como las guías oncológicas europeas entre otras (86), que marcan el punto de los 5 mm como el límite a partir del cual se debe plantear un tratamiento activo del cuello. Los resultados muestran que el tiempo medio de aparición de recidivas, medido en meses, fue significativamente más bajo para el subgrupo pT3 en comparación con los otros dos subgrupos (pT1 y pT2) y del subgrupo pT2-pT3 en comparación con el pT1. Sin embargo, no se apreció significación estadística cuando se analizó la SG de los subgrupos poblacionales en función de T patológico según DOI. En definitiva, en la población analizada en este estudio, la DOI dividida por grupos influyó de forma significativa en el TLE, pero no en la SG.

7.6.- Correlación de la DOI con el cuello histológicamente positivo.

La presencia de adenopatías cervicales patológicas es el factor pronóstico independiente más importante del carcinoma epidermoide de cavidad oral lo que implica que el solo hecho de presentar adenopatías positivas incide negativamente en el pronóstico de los pacientes.

La relación de la DOI con la positividad de las adenopatías en los CE de cavidad oral se basa en que cuanta más profundidad de invasión tenga el tumor, más posibilidades existen de afectación cervical. Esto es debido a que, con el incremento de la DOI y de la proliferación microvascular causada por el crecimiento neoplásico, el tumor se aproxima a los vasos sanguíneos y linfáticos de mayor calibre situados en la profundidad del tejido lo que, a su vez, condiciona una mayor capacidad de diseminación linfática y hematógena.

A pesar de existir abundante bibliografía que relaciona la DOI con la posibilidad de desarrollo de adenopatías cervicales, también hay trabajos que no encuentran asociación entre ellas. Morton et al. (107) estudian una serie de 26 pacientes diagnosticados de CE lingual, con lesiones de hasta 3 cm de diámetro máximo, sin encontrar significación estadística entre la DOI y la presencia de enfermedad ganglionar. Refieren que la relevancia clínica de la DOI está asociada a tumores de mayor tamaño. Gluckman y colaboradores (171) analizan una muestra de 43 pacientes con lesiones T1 de lengua y suelo de boca clasificando los tumores en agresivos o no agresivos en función de la presencia de enfermedad ganglionar tras la intervención quirúrgica o de la aparición de recidivas loco-regionales. Tampoco encuentran relación entre la DOI y el desarrollo de la enfermedad cervical. Los resultados de Yamazaki et al. (172) se encuentran en la misma línea que los anteriores al estudiar una muestra de 254 pacientes en estadios iniciales de CE lingual tratados con RT radical. Este trabajo no es bueno para sacar conclusiones puesto que, al no intervenir quirúrgicamente a los pacientes, la medición de profundidad tumoral la realizan por palpación, técnica completamente ineficaz para poder valorar la relación entre la DOI y la aparición de la enfermedad metastásica cervical.

Si la relación de la DOI patológica con la presencia de adenopatías positivas cervicales está bien establecida, la estrategia ideal para abordar estos tumores en

estadios iniciales debiera ser: conocer primero, mediante una biopsia, la profundidad real de la invasión del carcinoma y, posteriormente, decidir si realizar la linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico que la exéresis tumoral. Sin embargo, Bundgaard et al. (173) refieren que es muy complicado obtener la DOI en alrededor de un 25% de las biopsias. Si a ese dato se le añade la posibilidad de biopsiar puntos donde el tumor no alcance su máxima profundidad, el porcentaje de pacientes sobre los que no se dispondría de una información fiable acerca de su DOI sería muy alto. Esta es la razón por la que una DOI menor de 3mm, obtenida de una biopsia incisional, no debiera servir de guía para establecer la decisión de si realizar o no la disección cervical electiva.

Existen numerosos artículos científicos que analizan la relación entre estos dos parámetros.

Martínez-Gimeno y colaboradores (174) presentan un trabajo en el que proponen un sistema de puntuación, basado en factores clínico-patológicos, según el cual determinan el riesgo de metástasis cervical en los carcinomas epidermoides de cavidad oral. Analizan una serie de 126 enfermos (69 en estadios iniciales) de los que 46 presentaron el tumor primario en la lengua. Sólo utilizan, para establecer su score de riesgo, las variables que fueron significativas ($p < 0,05$), entre las que se encuentra la DOI ($p = 0,005$). Aprecian que aquellos tumores con una profundidad de invasión menor de 3 mm presentan una tasa de cuellos positivos del 16% mientras que los que sitúan entre 3 y 7 mm es del 38% y los que la tienen mayor de 7 mm es del 68%. El mismo autor presenta, años más tarde, un trabajo de validación de dicho sistema de puntuación concluyendo que es un método útil para la determinación del riesgo de desarrollo de metástasis cervicales (175). El hecho de utilizar este score implica que la resección tumoral debe hacerse en un primer tiempo quirúrgico postponiendo la disección electiva, la cual se efectuará, en función de los resultados histológicos obtenidos al analizar la pieza quirúrgica. El trabajo de esta tesis doctoral está basado en el análisis anatómico-patológico del carcinoma y de los ganglios cervicales, ambos intervenidos en un solo tiempo quirúrgico.

Pentenero et al. (104) realizan un trabajo de revisión acerca de la importancia del espesor tumoral y la profundidad de invasión en el desarrollo de adenopatías cervicales

en pacientes diagnosticados de CE de cavidad oral. Incluyen un total de 55 estudios describiendo información sobre el número de pacientes, localización tumoral, estadiaje, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. De todos estos trabajos, 22 se focalizaron sólo en la lengua. Afirman que es muy complicado sacar conclusiones en este tema debido a dos aspectos:

- la disparidad de criterios a la hora de medir la DOI. Este hecho puede justificar que haya trabajos que pongan el punto de corte de la DOI, como parámetro de riesgo para el desarrollo de adenopatías patológicas, en 1,5 mm y otros en 10 milímetros.

- la localización tumoral, ya que los vasos linfáticos se pueden encontrar a distinta profundidad y tener distinto calibre según donde se encuentre el tumor primario.

Tarsitano et al. (95) realizan un trabajo retrospectivo sobre 67 pacientes con CE lingual en estadios iniciales cuyo objetivo es determinar la DOI como factor predisponente para el desarrollo de adenopatías cervicales. Estos autores miden la presencia de la IPN y la DOI desde el plano submucoso. Los enfermos fueron sometidos a la extirpación tumoral con linfadenectomía cervical electiva (niveles I-III) asociada obteniendo márgenes libres en todos los pacientes con un 65% de cuellos negativos y un 35% positivos. La DOI media del grupo N0 fue de 2,4 mm mientras que en el N+ fue de 5,5 milímetros. El 61% de la muestra tuvo una profundidad tumoral mayor de 4 mm, dato estadísticamente significativo en relación con el riesgo de presentar adenopatías positivas. Tanto la DOI como la IPN resultaron ser predictores independientes de desarrollo de metástasis cervicales mientras que el tamaño de la lesión (T1 vs T2) no lo fue. Una DOI > de 4 mm se asoció a un aumento de la mortalidad asociada a la enfermedad y tanto la IPN como la profundidad de invasión afectaron a la SG.

Faisal et al. (97) plantean un estudio muy parecido al de esta tesis doctoral analizando la influencia de la DOI, según los subgrupos de la última clasificación de la AJCC, en la recidiva local y en la presencia de adenopatías patológicas en los estadios iniciales del CE lingual. Sobre una muestra de 167 pacientes, presentan una tasa de metástasis cervicales ocultas del 36% siendo del 29% para los T1 y del 45% para los T2. Dividiendo ambos grupos según la DOI, aprecian que cuando ésta es \leq de 5 mm (T1) el porcentaje de cuellos positivos es del 23%, que cuando se localiza entre 6-10 mm (T2) sube hasta el 34%

mientras que cuando se sitúa más allá de los 10 mm es de un 53%. En el análisis univariante, tanto la DOI como la presencia de adenopatías positivas se relacionaron de forma estadística con la recidiva local. La IPN, el grado de diferenciación, el tamaño clínico (cT) y patológico (pT) y la DOI fueron estadísticamente significativos cuando se estudió la positividad del cuello. En el análisis multivariante, la DOI > 10 mm y los cuellos positivos fueron factores de riesgo independientes para la recidiva local mientras que la IPN, la presencia de ENE y el cT2 lo fueron para la presencia de enfermedad cervical. Cuando la profundidad de invasión tumoral supera los 10 mm la SG disminuye a un 45% y el riesgo de recidiva local aumenta 3 veces, en probable relación a la proximidad a las estructuras nerviosas y a una mayor posibilidad de presentar márgenes cercanos. Finalmente, concluyen que la DOI > 10 mm (pT3) aumenta el riesgo de recidiva local y de presentar enfermedad ganglionar y recomiendan la disección cervical electiva, aunque la DOI sea < de 5 mm puesto que el riesgo de diseminación linfática es > del 20%.

Spiro y colaboradores (176), en 1986, afirman que para ellos el espesor tumoral es un marcador histológico de riesgo fácilmente medible y que no había sido estudiado en cabeza y cuello. Realizan un estudio retrospectivo sobre 92 pacientes con CE de lengua y suelo de boca recomendando realizar linfadenectomías electivas a aquellos pacientes con un espesor mayor de 2 milímetros. El espesor tumoral condicionó la supervivencia en el análisis univariante y multivariante y la recidiva en el multivariante.

Huang et al. (87) realizan un metaanálisis acerca del valor predictivo del espesor tumoral en el desarrollo de adenopatías patológicas cervicales en el carcinoma epidermoide de cavidad oral. Un total de 16 estudios con 1136 pacientes cumplen los criterios de inclusión/exclusión. Una vez divididos los pacientes según su espesor tumoral, apreciaron que el riesgo de desarrollar enfermedad cervical fue 4 veces mayor cuando la DOI pasaba de 4 a 5 mm recomendando el tratamiento profiláctico del cuello a partir de los 4 mm de profundidad tumoral. Uno de los aspectos criticables de este trabajo y, que los autores también mencionan, es que los diferentes artículos incluidos en el mismo no toman el mismo punto histológico a partir del cual medir la DOI.

Melchers et al. (177), estudian la importancia de la profundidad de invasión tumoral en los carcinomas pT1N0 y pT2N0 de cavidad oral. Sobre una muestra de 212

pacientes, 174 fueron sometidos a una disección cervical profiláctica. Concluyen que la DOI es un factor predictor para la presencia de adenopatías positivas estableciendo el punto de corte, a partir del cual recomiendan la linfadenectomía profiláctica, en los 4,59 milímetros. La supervivencia específica de la enfermedad es significativamente menor en los pacientes que presentaron una DOI mayor a 4,59 milímetros.

O-charoenrat y colaboradores (64) analizan la relación del espesor tumoral con el desarrollo de adenopatías cervicales patológicas y con la supervivencia en el CE de lengua en una muestra de 50 pacientes. Refieren una tasa de metástasis cervicales ocultas de un 40%, apreciando que cuando el espesor tumoral era mayor de 5 mm las posibilidades de tener un cuello positivo eran del 64% y cuando era menor a 5 mm eran del 16%. Así mismo, todos los parámetros de supervivencia empeoraban de forma significativa, tanto en el análisis univariante como multivariante, cuando la DOI era mayor de 5 milímetros.

Logathan y colaboradores (178) analizan la importancia de la DOI en 81 pacientes tratados de estadios iniciales de CE lingual. Estos autores refieren que la incidencia de adenopatías cervicales positivas fue del 16% cuando la DOI fue inferior a 5 mm y del 57% cuando fue superior. La SG fue estadísticamente significativa respecto a DOI, tanto en el análisis univariante como multivariante, a favor de aquellos enfermos con una profundidad de invasión tumoral menor de 5 milímetros.

Kowalski y Medina (179) realizan un estudio retrospectivo analizando los factores predisponentes para el desarrollo de metástasis ganglionares cervicales en los carcinomas de cavidad oral. Sobre una muestra de 510 pacientes, aprecian que la categoría T, el estadio tumoral, la localización lingual y la infiltración linfovascular fueron considerados, de forma estadísticamente significativa, como factores predisponentes para el desarrollo de enfermedad cervical. Estos autores aprecian que cuando la profundidad de invasión tumoral es mayor de 6 mm el riesgo relativo para presentar diseminación linfática es 2 veces mayor que si fuese inferior.

Matsuura et al. (180) presentan un trabajo sobre 173 pacientes con estadios iniciales de CE lingual tratados con braquiterapia intersticial. Comparan la radioterapia convencional con la radioterapia asociada a braquiterapia, en función del estadio tumoral y del espesor tumoral máximo. La forma de medir el espesor tumoral máximo fue

mediante la palpación y con ecografía, tomando como medida de referencia los 8 mm, que fue la media de profundidad de invasión de los pacientes que recidivaron en el cuello. Concluyen que aquellos pacientes con un espesor tumoral máximo superior a 8 mm tienen mayor riesgo de recaída cervical, por lo que sugieren irradiar profilácticamente el cuello. La crítica a este trabajo es la forma de medir la DOI. Al carecer de pieza quirúrgica, puesto que todos los pacientes fueron irradiados, no es posible establecer de forma correcta la DOI siendo la ecografía y la palpación clínica dudosos métodos de medición de la profundidad de invasión tumoral.

Nathanson et al. (181) realizan un estudio multicéntrico en Suecia acerca de los factores pronósticos en los T1N0 del CE lingual analizando una muestra de 58 pacientes a los que sólo se les operó el tumor primario. Refieren que 22 pacientes recidivaron localmente, 12 en la región cervical y 2 loco-regionalmente. Cuando analizaron las recidivas y la tasa de supervivencia apreciaron, con diferencias significativas, que cuando el espesor tumoral era mayor de 10 mm la tasa de recidiva se duplicaba y la supervivencia bajaba de un 87% a un 52%. Concluyen que la DOI es el factor predisponente más importante para la recidiva cervical recomendando la disección electiva cuando supere los 10 mm de profundidad.

En nuestro trabajo se apreció que la afectación ganglionar cervical está muy relacionada con la profundidad de invasión tumoral de tal manera que el porcentaje de pacientes con cuellos positivos fue mayor a medida que aumentaba la DOI. Así, el 17,64% de los sujetos pT1, el 25% de los enfermos pT2 y el 60% de los pacientes pT3 desarrollaron enfermedad metastásica en el cuello. Por tanto, si según lo referido anteriormente, se debe realizar una disección electiva cuando las probabilidades de tener afectación ganglionar superen el 20% (80), en nuestro estudio, a los pacientes categorizados como pT1 (DOI menor de 5 mm) y que representan un 27,86% de la muestra, ¿se les podría haber sobretratado? Si atendemos a los resultados aportados por D ´Cruz y Hutchinson (96,144), los cuales demuestran la necesidad de tener una actitud activa sobre los cuellos N0, tanto en los tumores clínicamente T1 y T2, no se puede afirmar que nuestros pacientes fueran sobretratados.

La extensión del tumor fuera de su cápsula es lo que se denomina extensión extracapsular o extranodal, siendo la otra modificación introducida en la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC y representando un factor histológico de mal pronóstico.

Agarwal y colaboradores (65) evalúan la importancia de la ENE en el CE de cavidad oral de 94 pacientes. El objetivo de su trabajo fue evaluar como el grado de ENE, el número de ganglios que presentaban ENE y la densidad patológica de ganglios (DPG) influían en el pronóstico de la enfermedad. El 42% de los tumores primarios estuvieron localizados en la lengua y el 87% se estadificaron como estadio IV en su diagnóstico. La DOI media fue de 13 mm y la densidad patológica de ganglios de 0,08. El 97% de la muestra presentó ENE con una media de ganglios con extensión extracapsular de 2 y teniendo 56 pacientes más de un ganglio con afectación de su cápsula. En este interesante trabajo, los autores encontraron asociación estadística entre el grado de ENE con la DPG, entre el número de ganglios con ENE con la IPN y con la DPG y entre la presencia de ENE en más de 2 ganglios con la IPN y la DPG. El tiempo de seguimiento medio fue de 66,5 meses habiendo presentado el 67% de la muestra una recaída a nivel loco-regional y habiendo fallecido, a fecha de cierre de estudio, un 49% de los sujetos estudiados. En el análisis univariante, la DPG superior a 0,12, la presencia de ENE en más de dos ganglios y el grado 3-4 de ENE estuvieron asociados a un peor TLE y SG. En el análisis multivariante, la DPG fue un predictor independiente para el TLE y el número de ganglios con ENE para la SG. La asociación de estos 3 factores histológicos hizo que la SG a 3 años fuera del 18%.

Liao et al. (182) analizan una muestra de 255 pacientes con CE de cavidad oral y ENE. Las tasas de control local, regional y a distancia a 5 años fueron del 75%, 72% y 34% respectivamente con una tasa de TLE del 46% y de SG del 35%. Estos autores exponen que la afectación ganglionar en niveles IV/V, en pacientes con ENE, fue un factor de riesgo independiente para el control cervical a los 5 años, para el desarrollo de metástasis a distancia y para presentar un peor TLE y una disminución de la SG. Una DOI > de 12 mm se asoció de forma significativa con las categorías pT3/pT4, con una invasión de la médula ósea y de la piel, con la IPN e ILV y con la categoría pN2c. La asociación de una DOI >12 mm y afectación ganglionar en niveles IV/V, en pacientes con ENE, empeoró de forma

significativa todos los parámetros de control de la enfermedad, así como los de supervivencia.

En la muestra estudiada en este proyecto de investigación, sólo 3 pacientes presentaron ENE, lo que presumiblemente pueda estar relación con que eran cuellos N0.

7.7.- Asociación entre DOI y otros factores de riesgo histológicos.

La relación de la DOI con los diferentes factores de riesgo histológicos también ha sido estudiada por múltiples trabajos.

El grado de diferenciación histológico (GD) de un tumor hace referencia a la semejanza existente entre las células tumorales y las del tejido invadido. Broders (183) clasificó el GD en 3 categorías de tal manera que los carcinomas bien diferenciados (G1) representan aquellas neoplasias en las que las células cancerígenas y la organización del tejido se asemejan a las células y tejidos normales mientras que los carcinomas pobremente diferenciados (G3) se corresponden con aquellos en los que las células tumorales pierden esa semejanza con las células convencionales y en el que el tejido tiene alterada su estructura normal (patrón cordonal). Entre estas dos categorías se situarían los carcinomas moderadamente diferenciados (G2) con características de ambos patrones.

Weijers et al. (184) analizan las diferencias entre dos sistemas diferentes de gradación histopatológica, el de Broders y el de Anneroth (185), en una cohorte de 175 pacientes con CE de lengua y suelo de boca en estadios iniciales (I,II). Estos autores no encontraron diferencias significativas, utilizando ambos sistemas, en la aparición de eventos o en la disminución de la SG. La crítica a este artículo es que sólo se incluyeron 3 pacientes con tumores pobremente diferenciados que son los que habitualmente se relacionan con un peor pronóstico.

Chuang et al. (92) presentan un estudio que analiza el riesgo de recidiva cervical, en función del GD, en pacientes con estadios iniciales de CE lingual. En este trabajo se excluyeron los pacientes que presentaban otros factores de riesgo como los márgenes

afectos, la invasión perineural, la invasión linfovascular o aquellos que hubieron recibido PORT o QT. Sobre un total de 102 enfermos intervenidos quirúrgicamente del tumor primario y con márgenes patológicos no afectados, apreciaron que hubo un 12% de recidivas, prácticamente la totalidad de ellas, en los pacientes a los que no se les realizó una disección cervical electiva. En su análisis univariante y multivariable encontraron que la recidiva cervical y la SLE empeoraron significativamente en los tumores que presentaban un GD moderado o pobre mientras que la DOI no alcanzó niveles estadísticos.

Migueláñez y colaboradores (186) presentan un trabajo sobre 26 pacientes en estadios iniciales de CE lingual en el que uno de sus objetivos fue determinar si existía un patrón histológico que pudiera estar asociado a la recidiva de la enfermedad, concluyendo que un GD moderado o pobre influye, con resultados estadísticamente significativos, en una mayor tasa de recurrencias.

Algunos autores, para analizar la implicación pronóstica del GD, comparan los G1 y G2 conjuntamente vs los G3 (61,187).

En nuestra serie se observó que la mayoría de los enfermos desarrollaron tumores moderadamente diferenciados, apreciándose que ningún enfermo del subgrupo pT1 tuvo una neoplasia pobremente diferenciada. La asociación entre el GD tumoral y la profundidad de invasión dividida por subgrupos fue estadísticamente significativa.

La invasión perineural (IPN) es la capacidad que tienen determinadas células tumorales para invadir las estructuras nerviosas presentes en el mismo tejido o en el tejido cercano donde prolifera el carcinoma. Representa una vía de diseminación tumoral puesto que el nervio sirve como ruta de extensión de la neoplasia a estructuras cercanas o a localizaciones comprometidas como la base del cráneo. Sin embargo, no está claro cuanta invasión debe existir para afirmar que existe IPN en el contexto de un CE (188–190).

Algunos autores (191,192) evalúan la IPN como factor de riesgo independiente para la presencia de metástasis cervicales ocultas recomendando la disección electiva del

cuello, con o sin adyuvancia con PORT, en función de si este parámetro histológico está presente.

Binmadi y Basile (93) presentan un trabajo de revisión y discusión acerca de la importancia de la IPN en el CE de la cavidad oral. Refieren que, en general, la presencia de IPN está asociada a un mayor riesgo de presentar adenopatías cervicales positivas y a un mayor riesgo de recidiva loco-regional y a distancia. Por tanto, la IPN estaría asociada a una disminución de los parámetros que determinan la supervivencia y el pronóstico. Sin embargo, concluyen que, debido a la falta de modelos experimentales y concordancia en cuando dar la IPN de positiva, se deben promover más investigaciones para avanzar en la comprensión de este factor de riesgo histológico. Concluyen que aquellos pacientes con CE en estadios iniciales y que sean moderada/pobremente diferenciados (G2/G3) deben ser considerados candidatos a una disección cervical electiva.

Rahima y colaboradores (193) estudian la importancia de la IPN en una muestra de 101 pacientes de CE de cavidad oral y orofaringe observándose IPN en un 25% de los enfermos. La IPN, en su análisis univariante, estuvo relacionada mediante resultados estadísticamente significativos con la DOI, el grado de diferenciación, los estadios tumorales avanzados (T3 y T4), la presencia de adenopatías cervicales positivas, los márgenes quirúrgicos positivos, la recidiva local, la recidiva regional y la presencia de metástasis. En la evaluación multivariante se relacionó, con una $p < 0,05$, con el grado de diferenciación, la presencia de adenopatías cervicales positivas, la DOI, la recidiva regional y la presencia de metástasis. La SLE a 5 años fue significativamente peor para los pacientes con IPN.

Sparano et al. (194) analizan los factores que están relacionados con la presencia de metástasis ocultas cervicales en los estadios iniciales del CE lingual. Sobre una muestra de 45 pacientes encuentran que la IPN está estadísticamente asociada, de forma significativa, con la presencia de ganglios afectos tanto en el análisis univariante como en el multivariante (relacionan la IPN con la DOI).

Tai y colaboradores (62) realizan un trabajo, sobre 212 pacientes, cuyo objetivo es clarificar el impacto que la IPN asociada a la DOI tiene en la presencia de adenopatías cervicales patológicas y en la SLE en los estadios iniciales del CE lingual y de mucosa yugal.

La DOI > de 6 mm, en el análisis univariante, fue significativa ($p < 0,05$) como predictor de ganglios positivos, pero no influyó en la SLE. En el análisis multivariante se apreció que sólo la IPN tuvo influencia significativa, tanto en la presencia de ganglios positivos como en la SLE. Sin embargo, al analizar conjuntamente la DOI y la IPN, encontraron una mayor tasa de adenopatías patológicas y una peor SLE a 5 años, con resultados significativos, en aquellos tumores con una DOI mayor de 6 mm e IPN asociada. Concluyen que la IPN asociada a los incrementos de DOI es un factor determinante para la presencia de adenopatías cervicales positivas y para una peor SLE.

En nuestro estudio se aprecia como la IPN se asocia de forma significativa con los 3 subgrupos de T patológico según DOI de tal manera que cuanto más profundo es el tumor, más presencia de IPN se detecta.

La infiltración linfovascular (ILV) se define como la presencia de células tumorales en las paredes o en la luz de los vasos sanguíneos o linfáticos del tejido donde asienta el tumor primario. Es un parámetro que clásicamente se ha asociado con un peor pronóstico pero que, a su vez, es difícil diagnosticar desde el punto de vista anatómico-patológico.

Chandau y colaboradores (94) analizan una serie de 116 pacientes con CE de cavidad oral (35 neoplasias linguales) de los cuales el 60% eran estadios iniciales. Refieren que la ILV, en el análisis univariante y no en el multivariante, empeoraba de forma significativa el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, debido al bajo número de pacientes, toman el dato con precaución.

Jones et al. (63) analizan el impacto de la ILV en la supervivencia de 72 pacientes diagnosticados de CE de cavidad oral en todos sus estadios tumorales. De ellos, el 32% se localizaban en la lengua y 32 pacientes del total eran T1N0/T2N0. La ILV estuvo presente en el 35% de los tumores primarios, en el 19% de las neoplasias con cuellos negativos y en el 51% de las que presentaron adenopatías positivas. La ILV fue significativa respecto a la diseminación linfática cervical y, sin embargo, no salió significativa en el análisis univariante de la supervivencia. Por otro lado, el análisis multivariante sí que mostró, de forma significativa, un empeoramiento de la supervivencia cuando existía ILV. El RR de muerte, asociado a la misma, fue de 2,99. Los pacientes sin ILV y "N0/N1" presentaban una tasa de supervivencia a 5 años del 78% mientras que aquellos que con ILV y "N2" la

tenían del 15%. Este trabajo es retrospectivo y presenta poco tamaño muestral lo que limita la extrapolación de la información. Por ello, los autores recomiendan realizar estudios multicéntricos para dilucidar si la presencia de ILV en estos tumores debiera ser un criterio directo de PORT.

Otros autores estudian la relación existente entre la ILV y la recidiva local, la recidiva loco-regional y la SG en 180 pacientes con CE lingual y cuello negativo. De ellos, el 85% fueron diagnosticados en estadios iniciales y el 20% presentaron ILV. La SLE (medida en recidiva local o loco-regional) y la SG fueron significativamente peores, tanto en el análisis univariante como multivariante, cuando hubo ILV. Concluyen que los pacientes que sean N0 y presenten ILV, deberían ser considerados candidatos a PORT. Un dato importante de este estudio sobre CE lingual es que no existe asociación entre la ILV y la DOI (195).

En nuestra serie, la presencia de ILV fue baja encontrándose únicamente en 5 pacientes sin que hubiera una asociación estadísticamente significativa entre este parámetro histológico y los 3 subgrupos de T patológico según DOI.

Jardim et al. (196) estudian el impacto que tiene la IPN y la ILV en el pronóstico de los estadios avanzados de CE de cavidad oral. Analizan una muestra de 142 pacientes de los que cerca del 70% presentaban un CE lingual. El 26% fueron N0 y más del 50% estaban en estadio IV. El 41% de los tumores tenían ILV y el 50% IPN. De los pacientes N+, el 50% mostraba ILV y el 54% IPN. Sólo el 10% de los pacientes con ILV e IPN no sufrieron una recidiva. En el análisis multivariante se apreció que la SG estuvo condicionada de forma significativa por ambas variables mientras que la SLE sólo por la IPN. Sin embargo, en el análisis multivariante, la única que empeoró la SG y SLE fue la IPN. Estos autores concluyen que la IPN es un factor independiente en la reducción de la supervivencia. Nuestro trabajo no es equiparable a éste, puesto que no se analizan estadios avanzados y no analiza la relación con la DOI. Sin embargo, sí que sirve para incidir en la importancia de la IPN como factor de riesgo.

Larson et al. (197) realizan un estudio retrospectivo analizando como la IPN, la ILV y el peor patrón de invasión tipo 5 (WPOI-5) pueden influir en la decisión de realizar una disección cervical electiva en pacientes con tumores clínicamente \leq a 2 cm (cT1, de la 7ª

edición de la AJCC). Para ello, estudiaron una muestra de 100 pacientes con CE lingual a los que se dividió en función de si su DOI era mayor o menor de 4 milímetros. El 42% de los pacientes aumentaron su estadiaje a pT2 al valorar la DOI y apreciaron que aquellos pacientes con tumores con DOI > de 4 mm presentaban, de forma significativa, una mayor asociación con IPN, ILV y WPOI-5 respecto al grupo con DOI menor de 4 milímetros. Sin embargo, no encontraron asociación significativa entre la presencia de IPN, ILV y WPOI-5 y la presencia de adenopatías positivas. La IPN, en el grupo de DOI > de 4 mm se asoció con un aumento de la recidiva loco-regional pero no con un empeoramiento del pronóstico mientras que la ILV se relacionó con una peor supervivencia específica de la enfermedad. La asociación de 2 de los 3 factores estudiados predijo una peor tasa de recidiva loco-regional (por tanto, sería indicación de disección cervical electiva), supervivencia específica de la enfermedad y supervivencia global.

En la literatura actual existen publicaciones científicas en las que se explican y analizan los llamados “scores de riesgo”. Son sistemas de clasificación de los tumores en base a una puntuación obtenida a partir de la presencia de determinados factores histológicos como la presencia de tumor budding, respuesta linfocítica peritumoral, tipo de patrón de invasión y la DOI (61,175,198–200). Sahoo et al. (201) presentan un estudio, sobre una cohorte de 136 pacientes diagnosticados de CE de cavidad oral, donde analizan si la presencia de IPN e ILV y la DOI pueden utilizarse para crear un algoritmo que determine que pacientes tienen alto riesgo de desarrollar metástasis cervicales. Tras el análisis de los diversos factores de riesgo histológico obtienen una fórmula o modelo matemático en el que se incluyen la ILV y la DOI, pero no la IPN.

Safi y colaboradores (202) presentan un score histológico determinado a partir de una serie de 334 pacientes diagnosticados de CE de cavidad oral. Incluyen pacientes en todos los estadios tumorales realizándose disecciones de los niveles I-III a los N0 y de los niveles I-V a los N+. El sistema de medida creado por estos autores es simple y fácil de utilizar con valores comprendidos entre el 0 y el 4 de tal manera que, si existe infiltración perilinfática, infiltración perivascular, IPN o un pobre grado de diferenciación, se le otorga un 1 a cada de las categorías. El score se relaciona significativamente con la SG y SLE de forma que, cuanto más alto sea, peor es el pronóstico de los pacientes. Este sistema de puntuación representa, en el análisis multivariante, el factor pronóstico independiente

más significativo de este estudio asumiendo que se debe a la mezcla de diversos factores de riesgo histológicos independientes por sí mismos como son el GD, la ILV o la IPN. Los autores también encuentran una relación significativa entre el score y la presencia de enfermedad ganglionar o ENE.

Los parámetros analizados en esta Tesis Doctoral no permitieron realizar los scores de riesgo que pudieran predecir aquellos tumores con mayor capacidad de recidiva loco-regional o con peor pronóstico.

CONCLUSIONES

Conclusiones

- 1.- La profundidad de invasión tumoral es un parámetro de riesgo histológico en los estadios iniciales del carcinoma epidermoide lingual.
- 2.- La profundidad de invasión tumoral, agrupada según la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC, se asoció, mediante significación estadística, con el tiempo libre de enfermedad, pero no con la supervivencia global.
- 3.- La categoría "T" (TNM) está muy influenciada por la profundidad de invasión tumoral.
- 4.- El cambio de estadiaje entre la séptima y la octava edición de la AJCC no está tan influenciado por la profundidad de invasión tumoral como la categoría "T".
- 5.- La profundidad de invasión tumoral se relaciona con la presencia de enfermedad metastásica cervical, con la infiltración perineural y con el grado de diferenciación tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Sadler TW, Langman J. Embriología medica/ Medical Embryology: Con orientación clínica/ With Clinical Orientation. Ed. Médica Panamericana; 2007. pag. 280.
2. Moore KL, Agur AMR. Fundamentos de anatomía con orientación clínica. Ed. Médica Panamericana; 2003. pag 561-564.
3. Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI. Stevens y Lowe. Histología humana. Elsevier Health Sciences; 2020. pag 3-4; 32.
4. Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial: Concepto y significación. Av En Odontoestomatol. febrero de 2008;24(1):81-8.
5. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. junio de 2018;125(6):591-602.
6. Duarte B, Cuesta M, Navarro I et al. Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial. Carlos Navarro Vila. Ed Arán; 2008. Capítulo 76, páginas 1296-1137.
7. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. febrero de 2005;55(1):10-30.
8. Rivera C. Essentials of oral cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(9):11884-94.
9. Duarte B, Cuesta M, Navarro I et al. Cirugía oral. Carlos Navarro Vila. Arán Ediciones; 2008. Capítulo 32, páginas 524-565.
10. García-García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontoestomatol Oct-Nov 2009; vol.25 (5).
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
12. Source: ECIS - European Cancer Information System From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 21/04/2020.
13. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.redecan.es/redecan.org/es/index.html>
14. Nieto CS. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Ed. Médica Panamericana; 2015. pag 3417.
15. Dassonville O, Poissonnet G, Bozec A. Glosectomías. EMC - Cir Otorrinolaringológica Cervicofac. 2007; 1(1):1-10.
16. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1 de julio de 1990;66(1):109-13.
17. Farmer RW, McCall L, Civantos FJ, Myers JN, Yarbrough WG, Murphy B, et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. abril de 2015;152(4):673-7.

Bibliografía

18. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;107:86-92.
19. Amin MB, Edge SB, Greee FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, NY: Springer; 2018.
20. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. diciembre de 2014;140(12):1138-48.
21. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual: Head and Neck Cancers-Major 8th Edition Changes. *CA Cancer J Clin*. marzo de 2017;67(2):122-37.
22. Factores de riesgo de cáncer | MD Anderson Cancer Center Madrid [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://mdanderson.es/el-cancer/prevencion/factores-de-riesgo-de-cancer>
23. World Health Organization. Report of a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Geneva: World Health Organization, 1973, Can /731.
24. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. noviembre de 2007;36(10):575-80.
25. Sarode SC, Sarode GS, Karmarkar S, Tupkari JV. A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity. *Oral Oncol*. septiembre de 2011;47(9):920-1.
26. Tabaco [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
27. Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. 2019;44(5):749-56.
28. Figuero E, Carretero M, Cerero R et al. Efectos del consumo de alcohol étílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral* 2004. 9:14-23.
29. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 3 de febrero de 2015;112(3):580-93.
30. Ko AM-S, Lee C-H, Ko Y-C. Betel quid-associated cancer: Prevention strategies and targeted treatment. *Cancer Lett*. 1 de mayo de 2020;477:60-9.
31. Lee C-H, Ko Y-C, Huang H-L, Chao Y-Y, Tsai C-C, Shieh T-Y, et al. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer*. 10 de febrero de 2003;88(3):366-72.
32. Li C-C, Shen Z, Bavarian R, Yang F, Bhattacharya A. Oral Cancer: Genetics and the Role of Precision Medicine. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):29-46.

33. Amtha R, Zain R, Razak IA, Basuki B, Roeslan BO, Gautama W, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a factor analysis study of a population in Jakarta, Indonesia. *Oral Oncol.* agosto de 2009;45(8):e49-53.
34. Saka C, Chimenos E, López J. Cáncer oral para dentistas. Dieta y cáncer oral. Aspectos etiopatogénicos y preventivos. Capítulo 7. 1ª Ed. Fundación Dental Española; 2019. pag 63-71.
35. Chaitanya NCSK, Allam NSJ, Gandhi Babu DB, Waghray S, Badam RK, Lavanya R. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *J Cancer Res Ther.* junio de 2016;12(2):969-74.
36. Paderno A, Morello R, Piazza C. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* junio de 2018;38(3):175-80.
37. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2020). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head_and_neck.pdf. Accessed April 18, 2019.
38. Javed F, Warnakulasuriya S. Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* enero de 2016;97:197-205.
39. Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson P-A, Sand L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res.* febrero de 2012;32(2):571-80.
40. Hernández G, López Pintor R, De Vicente J et al. Cáncer oral para dentistas. Inmunosupresión y cáncer oral. Capítulo 9. 1ª. Fundación Dental Española; 2019. pag 79-87.
41. Healy CM, Moran GP. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. *Oral Oncol.* 2019;89:30-3.
42. Piemonte E, Lazos J, Belardinelli P, Secchi D, Brunotto M, Lanfranchi-Tizeira H. Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1 de marzo de 2018;23(2):e151-60.
43. Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, Sandner A. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. *Oral Oncol.* octubre de 2007;43(9):933-9.
44. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E-B, Bladström A, Göran Hansson B, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol (Stockh).* diciembre de 2005;125(12):1327-36.
45. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* enero de 2001;37(1):1-16.
46. Yen AM-F, Chen SL-S, Chiu SY-H, Chen H-H. Association between metabolic syndrome and oral pre-malignancy: a community- and population-based study (KCIS No. 28). *Oral Oncol.* julio de 2011;47(7):625-30.

Bibliografía

47. Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent.* 2009;10(1):4-5.
48. Vairaktaris E, Yapijakis C, Wiltfang J, Ries J, Vylliotis A, Derka S, et al. Are factor V and prothrombin mutations associated with increased risk of oral cancer? *Anticancer Res.* junio de 2005;25(3c):2561-5.
49. Su C-C, Tsai K-Y, Hsu Y-Y, Lin Y-Y, Lian I-B. Chronic exposure to heavy metals and risk of oral cancer in Taiwanese males. *Oral Oncol.* agosto de 2010;46(8):586-90.
50. Ramesh G, Katiyar A, Raj A, Kumar A, Nagarajappa R, Pandey A. Assessment of relationship of ABO blood groups among tobacco induced oral cancer patients of Kanpur Population, Uttar Pradesh. *J Exp Ther Oncol.* noviembre de 2017;12(2):129-35.
51. Manne RK. Comment on the article "A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity" by Sachin C. Sarode et al. published in *Oral Oncology* 47 (2011) 920–921. *Oral Oncol.* 1 de diciembre de 2013;49(12):e39-40.
52. Gupta B, Johnson NW. Emerging and Established Global Life-Style Risk Factors for Cancer of the Upper Aero-Digestive Tract. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15 de agosto de 2014;15(15):5983-91.
53. Katz AE. Immunobiologic staging of patients with carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* abril de 1983;93(4):445-63.
54. Taniguchi Y, Okura M. Prognostic significance of perioperative blood transfusion in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* noviembre de 2003;25(11):931-6.
55. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Neck dissection in the new era. *J Am Coll Surg.* marzo de 2007;204(3):466-8.
56. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Abhyankar A, Menon N, Dhumal S, et al. Beyond conventional chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy in squamous cell cancer of the oral cavity. *Oral Oncol.* 6 de abril de 2020;105:104673.
57. Bonomo P, Greto D, Desideri I, Loi M, Di Cataldo V, Orlandi E, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Is the deferral of systemic therapy a potential goal? *Oral Oncol.* 2019;93:1-7.
58. Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, Judson BL. Changing prognosis of oral cancer: An analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. *The Laryngoscope.* 2018;128(12):2762-9.
59. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* octubre de 2005;27(10):843-50.
60. Shimizu S, Miyazaki A, Sonoda T, Koike K, Ogi K, Kobayashi J-I, et al. Tumor budding is an independent prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma: With special reference to the mode of invasion and worst pattern of invasion. *PloS One.* 2018;13(4):e0195451.

61. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al. Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* mayo de 2010;34(5):676-88.
62. Tai S-K, Li W-Y, Yang M-H, Chu P-Y, Wang Y-F, Chang PM-H. Perineural invasion as a major determinant for the aggressiveness associated with increased tumor thickness in t1-2 oral tongue and buccal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* octubre de 2013;20(11):3568-74.
63. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol.* enero de 2009;45(1):10-5.
64. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol.* junio de 2003;39(4):386-90.
65. Agarwal JP, Kane S, Ghosh-Laskar S, Pilar A, Manik V, Oza N, et al. Extranodal extension in resected oral cavity squamous cell carcinoma: more to it than meets the eye. *The Laryngoscope.* 2019;129(5):1130-6.
66. Maxwell JH, Thompson LDR, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* diciembre de 2015;141(12):1104-10.
67. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res.* enero de 2008;87(1):14-32.
68. Ghantous Y, Nashef A, Abu-Elnaaj I. Epigenetic Alterations Associated with the Overall Survival and Recurrence Free Survival among Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *J Clin Med.* 7 de abril de 2020;9(4).
69. Marra A, Violati M, Broggio F, Codecà C, Blasi M, Luciani A, et al. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* abril de 2019;39(2):84-91.
70. Martínez-Sauquillo A, Gallardo I, Cobos MJ et al. Cáncer oral para dentistas. Biopsia oral en el diagnóstico del cáncer. Capítulo12; 1ª Ed. Fundación Dental Española; 2019. pag 97-105.
71. Lousada-Fernandez F, Rapado-Gonzalez O, Lopez-Cedrun J, et al. Liquid Biopsy in Oral Cancer. *Int J Mol Sci.* 08 de 2018;19(6).
72. Mahajan A, Ahuja A, Sable N, Stambuk HE. Imaging in oral cancers: A comprehensive review. *Oral Oncol.* mayo de 2020;104:104658.
73. Ong CK, Chong VFH. Imaging of tongue carcinoma. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 20 de diciembre de 2006;6:186-93.
74. Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol.* abril de 2001;176(4):1019-24.

Bibliografía

75. Tarabichi O, Bulbul MG, Kanumuri VV, Faquin WC, Juliano AF, Cunnane ME, et al. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. *The Laryngoscope*. 2019;129(3):662-70.
76. Klein Nulent TJW, Noorlag R, Van Cann EM, Pameijer FA, Willems SM, Yesuratnam A, et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018;77:29-36.
77. Zheng D, Niu L, Liu W, Zheng C, Yan R, Gong L, et al. Relationship between the maximum standardized uptake value of fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and clinicopathological characteristics in tongue squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(4):842.
78. Tsujikawa T, Narita N, Kanno M, Takabayashi T, Fujieda S, Okazawa H. Role of PET/MRI in oral cavity and oropharyngeal cancers based on the 8th edition of the AJCC cancer staging system: a pictorial essay. *Ann Nucl Med*. mayo de 2018;32(4):239-49.
79. Chatterjee A, Laskar SG, Chaukar D. Management of early oral cavity squamous cancers. *Oral Oncol*. mayo de 2020;104:104627.
80. 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*. julio de 1994;120(7):699-702.
81. Benjamin M, Aliano K, Davenport T, Frank D. Functional Outcomes Regarding Facial Artery Musculomucosal Flap for Reconstruction of Partial Glossectomy Defects. *Ann Plast Surg*. 13 de marzo de 2020;
82. Engel H, Huang JJ, Lin C-Y, Lam W, Kao H-K, Gazyakan E, et al. A strategic approach for tongue reconstruction to achieve predictable and improved functional and aesthetic outcomes. *Plast Reconstr Surg*. diciembre de 2010;126(6):1967-77.
83. Flach GB, Tenhagen M, de Bree R, Brakenhoff RH, van der Waal I, Bloemena E, et al. Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection. *Oral Oncol*. febrero de 2013;49(2):157-64.
84. Boysen M, Lövdal O, Söberg R, Jacobsen AB, Tausjö J, Evensen JF. Elective radiotherapy of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 1992;54(2):103-7.
85. Koefman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de julio de 2019;37(20):1753-74.
86. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. noviembre de 2020;31(11):1462-75.
87. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer*. 1 de abril de 2009;115(7):1489-97.

88. Guo CB, Feng Z, Zhang JG, Peng X, Cai ZG, Mao C, et al. Supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection for clinically node-negative oral squamous cell carcinoma: a prospective study of prognosis, complications and quality of life. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. diciembre de 2014;42(8):1885-90.
89. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao C-T, Kowalski LP, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*. septiembre de 2014;21(9):3049-55.
90. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. diciembre de 2015;51(18):2777-84.
91. Chen W-C, Lai C-H, Fang C-C, Yang Y-H, Chen P-C, Lee C-P, et al. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2016;95(22):e3770.
92. Chuang S-T, Chen C-C, Yang S-F, Chan L-P, Kao Y-H, Huang M-Y, et al. Tumor histologic grade as a risk factor for neck recurrence in patients with T1-2N0 early tongue cancer. *Oral Oncol*. 21 de abril de 2020;106:104706.
93. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol*. noviembre de 2011;47(11):1005-10.
94. Chandu A, Adams G, Smith ACH. Factors affecting survival in patients with oral cancer: an Australian perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg*. julio de 2005;34(5):514-20.
95. Tarsitano A, Del Corso G, Tardio ML, Marchetti C. Tumor Infiltration Depth as Predictor of Nodal Metastasis in Early Tongue Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. marzo de 2016;74(3):523-7.
96. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 6 de agosto de 2015;373(6):521-9.
97. Faisal M, Abu Bakar M, Sarwar A, Adeel M, Batool F, Malik KI, et al. Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). *PLoS One*. 2018;13(8):e0202632.
98. Dirección Asistencial Sureste [Internet]. Comunidad de Madrid. 2017 [citado 8 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/direccion-asistencial-sureste>
99. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg Chic Ill* 1960. diciembre de 1986;121(12):1410-4.
100. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck*. diciembre de 1995;17(6):473-9.
101. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*. noviembre de 1990;94(5):624-7.

Bibliografía

102. Thompson SH. Cervical lymph node metastases of oral carcinoma related to the depth of invasion of the primary lesion. *J Surg Oncol.* febrero de 1986;31(2):120-2.
103. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* noviembre de 1970;172(5):902-8.
104. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck.* diciembre de 2005;27(12):1080-91.
105. Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg.* junio de 1999;37(3):187-93.
106. Karas DE, Baredes S, Chen TS, Karas SF. Relationship of biopsy and final specimens in evaluation of tumor thickness in floor of mouth carcinoma. *The Laryngoscope.* mayo de 1995;105(5 Pt 1):491-3.
107. Morton RP, Ferguson CM, Lambie NK, Whitlock RM. Tumor thickness in early tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* julio de 1994;120(7):717-20.
108. Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, Tudor GE, Shockley WW. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mayo de 1992;118(5):483-5.
109. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. The relationship of proliferating cell density at the invasive tumour front with prognostic and risk factors in human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* abril de 2004;33(4):204-8.
110. Giacomarra V, Tirelli G, Papanikolla L, Bussani R. Predictive factors of nodal metastases in oral cavity and oropharynx carcinomas. *The Laryngoscope.* mayo de 1999;109(5):795-9.
111. Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A et al. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol.* junio de 2002;38(4):394-7.
112. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging 7th Edition.* Springer ediciones; 2010.
113. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, Sesterhenn AM. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol.* mayo de 2011;47(5):320-4.
114. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A, Guiney A, Wiesenfeld D, Iseli CE. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? *J Laryngol Otol.* marzo de 2012;126(3):289-94.
115. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim J-Y, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *The Laryngoscope.* julio de 2006;116(7):1148-52.
116. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304.

117. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck*. abril de 1994;16(2):107-11.
118. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. abril de 2001;23(4):273-9.
119. Campbell BR, Sanders CB, Nettekville JL, Sinard RJ, Rohde SL, Langerman A, et al. Early onset oral tongue squamous cell carcinoma: Associated factors and patient outcomes. *Head Neck*. 2019;41(6):1952-60.
120. Atula S, Grénman R, Laippala P, Syrjänen S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. diciembre de 1996;122(12):1313-9.
121. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head Neck*. agosto de 1998;20(5):363-8.
122. Manuel S, Raghavan SKN, Pandey M, Sebastian P. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. abril de 2003;32(2):167-73.
123. Siegelmann-Danieli N, Hanlon A, Ridge JA, Padmore R, Fein DA, Langer CJ. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. febrero de 1998;16(2):745-53.
124. Polesel J, Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Barzan L, Serraino D, et al. Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. *Int J Cancer*. 15 de mayo de 2008;122(10):2398-402.
125. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol*. octubre de 2010;46(10):720-6.
126. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 10 de julio de 2003;105(5):681-6.
127. Baba A, Hashimoto K, Kayama R, Yamauchi H, Ikeda K, Ojiri H. Radiological approach for the newly incorporated T staging factor, depth of invasion (DOI), of the oral tongue cancer in the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual: assessment of the necessity for elective neck dissection. *Jpn J Radiol*. 30 de abril de 2020;
128. Shintani S, Yoshihama Y, Ueyama Y, Terakado N, Kamei S, Fijimoto Y, et al. The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. abril de 2001;30(2):139-43.
129. Brouwer de Koning SG, Karakullukcu MB, Lange C a. H, Schreuder WH, Karssemakers LHE, Ruers TJM. Ultrasound aids in intraoperative assessment of deep resection margins of squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 7 de febrero de 2020;

Bibliografía

130. Baba A, Ojiri H, Ogane S, Hashimoto K, Inoue T, Takagiwa M, et al. Usefulness of contrast-enhanced CT in the evaluation of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: comparison with MRI. *Oral Radiol.* 21 de febrero de 2020;
131. Vidiri A, Panfili M, Boellis A, Cristalli G, Gangemi E, Pellini R, et al. The role of MRI-derived depth of invasion in staging oral tongue squamous cell carcinoma: inter-reader and radiological-pathological agreement. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. marzo de 2020;61(3):344-52.
132. Braasch DC, Lam D, Oh ES. Maxillofacial reconstruction with nasolabial and facial artery musculomucosal flaps. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* agosto de 2014;26(3):327-33.
133. Navarro I, González T, Ruiz JA et al. Reconstruction of soft tissue defects using microsurgical flaps. *Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery.* Carlos Navarro Vila. Springer ediciones; 2015. Capítulo 4, páginas 103-128.
134. Sowder JC, Cannon RB, Buchmann LO, Hunt JP, Hitchcock Y, Lloyd S, et al. Treatment-related determinants of survival in early-stage (T1-2N0M0) oral cavity cancer: A population-based study. *Head Neck.* 2017;39(5):876-80.
135. Aksu G, Karadeniz A, Saynak M, Fayda M, Kadehçi Z, Kocaelli H. Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* junio de 2006;35(6):506-13.
136. Yuen AP-W, Ho CM, Chow TL, Tang LC, Cheung WY, Ng RW-M, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck.* junio de 2009;31(6):765-72.
137. Flach GB, Tenhagen M, de Bree R, Brakenhoff RH, van der Waal I, Bloemena E, et al. Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection. *Oral Oncol.* febrero de 2013;49(2):157-64.
138. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel N-N, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, et al. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 01 de 2016;142(9):857-65.
139. Brennan S, Corry J, Kleid S, Porceddu S, Yuen K, Rischin D, et al. Prospective trial to evaluate staged neck dissection or elective neck radiotherapy in patients with CT-staged T1-2 N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* febrero de 2010;32(2):191-8.
140. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral. Cavity results of a randomized clinical trial. *Cancer.* 1980;46(2):386-90.
141. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1 de octubre de 1989;158(4):309-13.
142. Bier-Laning CM, Durazo-Arvizu R, Muzaffar K, Petruzzelli GJ. Primary tumor thickness as a risk factor for contralateral cervical metastases in T1/T2 oral tongue squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope.* mayo de 2009;119(5):883-8.

143. Loganathan P, Sayan A, Hsu DWK, Paraneetharan S, Ilankovan V. Squamous cell carcinoma of the anterior tongue: is tumour thickness an indicator for cervical metastasis? *Int J Oral Maxillofac Surg.* abril de 2017;46(4):407-12.
144. Hutchison IL, Ridout F, Cheung SMY, Shah N, Hardee P, Surwald C, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer.* noviembre de 2019;121(10):827-36.
145. Crile G. Excision of cancer of the head and neck, with special reference to the plan of dissection based on 132 patients. *JAMA* 1906. 47(22):1780-6.
146. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg.* junio de 1999;37(3):175-80.
147. Pantvaidya G, Rao K, D'Cruz A. Management of the neck in oral cancers. *Oral Oncol.* 2020;100:104476.
148. Köhler HF, Kowalski LP. Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* diciembre de 2012;78(6):15-20.
149. Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, Abu-Ghanem S, Oestreicher-Kedem Y, Abergel A, et al. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 de junio de 2019;145(6):542-8.
150. Fan S, Tang Q-L, Lin Y-J, Chen W-L, Li J-S, Huang Z-Q, et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci.* octubre de 2011;3(4):180-91.
151. Lim YC, Lee JS, Koo BS, Kim S-H, Kim Y-H, Choi EC. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *The Laryngoscope.* marzo de 2006;116(3):461-5.
152. González-García R, Naval-Gías L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ, Muñoz-Guerra MF, Usandizaga JLG-D, et al. Contralateral lymph neck node metastasis of primary squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analytic study of 203 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* junio de 2007;36(6):507-13.
153. Rastogi S, Sharma A, Al Wayli H, Choudhury R, Tripathi S, Kumar S. Is skip metastases associated with tumor thickness and tumor size in tongue carcinoma patients? *Clin Oral Investig.* mayo de 2019;23(5):2071-5.
154. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck.* 2019;41(8):2655-64.
155. Yang Y, Zhou J, Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* noviembre de 2017;274(11):3843-52.

Bibliografía

156. Fridman E, Na'ara S, Agarwal J, Amit M, Bachar G, Villaret AB, et al. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 15 de 2018;124(14):2948-55.
157. Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, Limbachiya S, Thankappan K, Iyer S. Adverse pathologic features in early oral squamous cell carcinoma and the role of postoperative radiotherapy-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. julio de 2017;124(1):24-31.
158. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. febrero de 2007;65(2):229-36.
159. Nóbrega T-D, Queiroz S-I-M-L, Santos E-M, Costa A-L-L, Pereira-Pinto L, de Souza L-B. Clinicopathological evaluation and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 1 de septiembre de 2018;23(5):e579-87.
160. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. enero de 1993;25(1):17-21.
161. Rusthoven K, Ballonoff A, Raben D, Chen C. Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Cancer*. 15 de enero de 2008;112(2):345-51.
162. Rusthoven KE, Raben D, Song JI, Kane M, Altoos TA, Chen C. Survival and patterns of relapse in patients with oral tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. marzo de 2010;68(3):584-9.
163. Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer: Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. julio de 2015;141(7):593-8.
164. Williams JK, Carlson GW, Cohen C, Derose PB, Hunter S, Jurkiewicz MJ. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity tumors. *Am J Surg*. noviembre de 1994;168(5):373-80.
165. Pollaers K, Hinton-Bayre A, Friedland PL, Farah CS. AJCC 8th Edition oral cavity squamous cell carcinoma staging - Is it an improvement on the AJCC 7th Edition? *Oral Oncol*. 2018;82:23-8.
166. Tirelli G, Gatto A, Boscolo Nata F, Bussani R, Piccinato A, Marcuzzo AV, et al. Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018;56(1):8-13.
167. Murthy S, Low T-HH, Subramaniam N, Balasubramanian D, Sivakumaran V, Anand A, et al. Validation of the eighth edition AJCC staging system in early T1 to T2 oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. marzo de 2019;119(4):449-54.
168. Amit M, Tam S, Takahashi H, Choi KY, Zafereo M, Bell D, et al. Prognostic performance of the American Joint Committee on Cancer 8th edition of the TNM staging system in patients with early oral tongue cancer. *Head Neck*. 2019;41(5):1270-6.

169. Matos LL, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, de Mello ES, Alves VAF, Cernea CR. External validation of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, in an independent cohort of oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2017;71:47-53.
170. Vuity D, McMahon J, Takhiuddin S, Slinger C, McLellan D, Wales C, et al. Is the 8th edition of the Union for International Cancer Control staging of oral cancer good enough? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56(4):272-7.
171. Gluckman JL, Pavelic ZP, Welkoborsky HJ, Mann W, Stambrook P, Gleich L, et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. *The Laryngoscope.* septiembre de 1997;107(9):1239-44.
172. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, Tanaka E, Koizumi M, Kagawa K, et al. Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? *Anticancer Res.* abril de 1998;18(2B):1261-5.
173. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J, Sørensen FB, Sjøgaard H, Nielsen JE. Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* abril de 1996;18(2):142-52.
174. Martínez-Gimeno C, Rodríguez EM, Navarro C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *The Laryngoscope.* julio de 1995;105(7 Pt 1):728-33.
175. Martínez-Gimeno C, Molinero AP, Castro V, Sastre MJM, Castro EE, Aguirre-Jaime A. Prospective validation of the Martínez-Gimeno clinicopathologic scoring system (MGSS) for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* abril de 2005;27(4):320-5.
176. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* octubre de 1986;152(4):345-50.
177. Melchers LJ, Schuurung E, van Dijk B a. C, de Bock GH, Witjes MJH, van der Laan BF a. M, et al. Tumour infiltration depth ≥ 4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* abril de 2012;48(4):337-42.
178. Loganathan P, Sayan A, Hsu DWK, Paraneetharan S, Ilankovan V. Squamous cell carcinoma of the anterior tongue: is tumour thickness an indicator for cervical metastasis? *Int J Oral Maxillofac Surg.* abril de 2017;46(4):407-12.
179. Kowalski LP, Medina JE. Nodal metastases: predictive factors. *Otolaryngol Clin North Am.* agosto de 1998;31(4):621-37.
180. Matsuura K, Hirokawa Y, Fujita M, Akagi Y, Ito K. Treatment results of stage I and II oral tongue cancer with interstitial brachytherapy: Maximum tumor thickness is prognostic of nodal metastasis. *Int J Radiat Oncol.* febrero de 1998;40(3):535-9.
181. Nathanson A, Agren K, Biörklund A, Lind MG, Andréason L, Anniko M, et al. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. *Head Neck.* octubre de 1989;11(5):387-92.

182. Liao C-T, Lee L-Y, Huang S-F, Chen I-H, Kang C-J, Lin C-Y, et al. Outcome analysis of patients with oral cavity cancer and extracapsular spread in neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de noviembre de 2011;81(4):930-7.
183. Broders A. Squamous cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirty-seven cases. *JAMA* 1920 74 656–64.
184. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Waal I. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* abril de 2009;38(4):343-7.
185. Anneroth G, Batsakis JG, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of the mouth related to clinical evaluation. *Scand J Dent Res.* agosto de 1986;94(4):347-56.
186. Migueláñez B, Pozo J, Cebrián J, et al. Oral squamous cell carcinoma of tongue: Histological risk assessment. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1 de septiembre de 2019;24(5):e603-9.
187. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* abril de 1986;17(4):346-54.
188. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* febrero de 2009;35(2):214-21.
189. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 1 de agosto de 2009;115(15):3379-91.
190. Mendenhall WM, Amdur RJ, Williams LS, Mancuso AA, Stringer SP, Price Mendenhall N. Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck.* enero de 2002;24(1):78-83.
191. Tai S-K, Li W-Y, Chu P-Y, Chang S-Y, Tsai T-L, Wang Y-F, et al. Risks and clinical implications of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* julio de 2012;34(7):994-1001.
192. Tai S-K, Li W-Y, Yang M-H, Chang S-Y, Chu P-Y, Tsai T-L, et al. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* junio de 2012;19(6):1995-2002.
193. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* abril de 2004;97(4):423-31.
194. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* octubre de 2004;131(4):472-6.
195. Cassidy RJ, Switchenko JM, Jegadeesh N, Sayan M, Ferris MJ, Eaton BR, et al. Association of Lymphovascular Space Invasion With Locoregional Failure and Survival in Patients With

- Node-Negative Oral Tongue Cancers. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 01 de 2017;143(4):382-8.
196. Jardim JF, Francisco ALN, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* enero de 2015;44(1):23-8.
197. Larson AR, Kemmer J, Formeister E, El-Sayed I, Ha P, George J, et al. Beyond Depth of Invasion: Adverse Pathologic Tumor Features in Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *The Laryngoscope.* 2020 Jul;130(7):1715-1720.
198. Yu P, Wang W, Zhuang Z, Xie N, Xu J, Wang C, et al. A novel prognostic model for tongue squamous cell carcinoma based on the characteristics of tumour and its microenvironment: iBD score. *Histopathology.* abril de 2019;74(5):766-79.
199. Almangush A, Coletta RD, Bello IO, Bitu C, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, et al. A simple novel prognostic model for early stage oral tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* febrero de 2015;44(2):143-50.
200. Almangush A, Leivo I, Siponen M, Sundquist E, Mroueh R, Mäkitie AA, et al. Evaluation of the budding and depth of invasion (BD) model in oral tongue cancer biopsies. *Virchows Arch Int J Pathol.* febrero de 2018;472(2):231-6.
201. Sahoo A, Panda S, Mohanty N, Jena D, Mishra N, Surabhi null, et al. Perinerural, lymphovascular and depths of invasion in extrapolating nodal metastasis in oral cancer. *Clin Oral Investig.* febrero de 2020;24(2):747-55.
202. Safi A-F, Grochau K, Drebber U, Schick V, Thiele O, Backhaus T, et al. A novel histopathological scoring system for patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig.* octubre de 2019;23(10):3759-65.

ANEXOS

10.1.- Comunicaciones, trabajos y publicaciones relacionadas con esta tesis doctoral.

- “Estudio retrospectivo sobre la importancia de la profundidad de invasión tumoral en estadios iniciales del carcinoma epidermoide lingual”. Comunicación Oral (1er autor). 25 congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial y de cabeza y cuello. Sevilla, 13-15 de junio del 2019.

- “Clinical and pathological relevance of depth of invasion in early stage oral tongue squamous cell carcinoma”. Comunicación Oral (1er autor). 7th world Congress of the International Academy of Oral Oncology. Roma. 31 de agosto-3 de septiembre del 2019.

10.2.- Índice de figuras, tablas y esquemas.

10.2.1.- Figuras.

Figura 1: Embriología lingual.

Figura 2: Anatomía de la cavidad oral.

Figura 3: Anatomía lingual.

Figura 4: Carcinoma epidermoide en hemilengua izquierda.

Figura 5: Carcinoma epidermoide en hemilengua derecha.

Figura 6: Displasia epitelial severa.

Figura 7: Carcinoma epidermoide infiltrante.

Figura 8: Carcinoma epidermoide ulcerado.

Figura 9: Carcinoma epidermoide exofítico.

Figura 10: Estaciones linfáticas cervicales.

Figura 11: H-E. Profundidad de invasión tumoral.

Figura 12: H-E. Profundidad de invasión y espesor tumoral.

Figura 13: H-E. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. Aspecto cordonal.

Figura 14: H-E. Infiltración perineural.

Figura 15: H-E. Infiltración vascular de vaso tipo vena.

Figura 16: H-E. Afectación ganglionar sin extensión extracapsular.

Figura 17: H-E. Afectación ganglionar con extensión extracapsular.

Figura 18: RM axial: CE lingual izquierdo. Secuencia T1 pre-contraste sin saturación grasa.

Figura 19: RM axial: CE lingual izquierdo. Secuencia T1 con contraste y saturación grasa.

Figura 20: TC axial de carcinoma epidermoide lingual izquierdo.

Figura 21: TC coronal de carcinoma epidermoide lingual izquierdo.

Figura 22: Cierre directo lingual.

Figura 23: Reconstrucción lingual mediante colgajo FAMM.

Figura 24: Reconstrucción lingual mediante colgajo radial.

Figura 25: Estudio de Medicina Nuclear para BSGC en CE lingual derecho.

Figura 26: Dictamen favorable del CEIM.

Figura 27: RM axial de CE lingual izquierdo. Secuencia T1 con contraste y saturación grasa.

Figura 28: RM axial de CE lingual izquierdo. Secuencia T2 con saturación grasa.

Figura 29: H-E. Medición de DOI.

Figura 30: H-E. Medición de DOI.

Figura 31: Tiempo libre de enfermedad según DOI para pT1, pT2 y pT3.

Figura 32: Curva de recidiva Kaplan-Meier para TLE según DOI (pT1, pT2 y pT3).

Figura 33: Tiempo libre de enfermedad según DOI para pT1 y pT2-pT3.

Figura 34: Curva de recidiva Kaplan-Meier para el TLE según DOI (pT1 y pT2-pT3).

Figura 35: Supervivencia global según DOI para pT1, pT2 y pT3.

Figura 36: Curva de supervivencia Kaplan-Meier para SG según DOI (pT1, pT2 y pT3).

Figura 37: Supervivencia global según DOI para pT1 y pT2-pT3.

Figura 38: Curva de supervivencia Kaplan-Meier para SG según DOI (pT1 y pT2-pT3).

Figura 39 (descriptiva): Discrepancia entre T clínico y T patológico según DOI.

Figura 40: Distribución de coincidencia de los grupos pT según DOI (mm) y T clínico.

Figura 41: Distribución de coincidencia de los grupos pT global de la 8ª ed. y T clínico.

Figura 42: Distribución de coincidencia de los grupos pT según tamaño y pT según DOI.

Figura 43: Distribución de coincidencia de los grupos pT de la 7ª y pT de la 8ª ed. AJCC.

Figura 44: Distribución de la presencia de adenopatías + en función de pT según DOI.

Figura 45: Distribución de la infiltración perineural en función de pT según DOI.

Figura 46: Distribución de la infiltración linfovascular en función de pT según DOI.

Figura 47: Distribución de grado de diferenciación tumoral en función de pT según DOI.

10.2.2.- Tablas.

Tabla 1: Incidencia, mortalidad y prevalencia del CE intraoral.

Tabla 2: Clasificación ganglionar cervical por niveles.

Tabla 3: Categoría T de la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (año 2010).

Tabla 4: Categoría T de la clasificación TNM de la octava edición de la AJCC (año 2017).

Tabla 5: Categoría N de la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (año 2010).

Tabla 6. Categoría N clínica de la clasificación TNM de la 8ª edición de la AJCC (año 2017).

Tabla 7. Categoría N patológica de la clasificación TNM de la 8ª edición de la AJCC (2017).

Tabla 8. Estadaje de los tumores de cavidad oral (7ª y 8ª edición de la AJCC).

Tabla 9. Clasificación de agentes y sustancias carcinogénicas según la IARC y la OMS.

Tabla 10. Distribución de las características demográficas de la población a estudio.

Tabla 11. Distribución de las características clínicas de la población a estudio.

Tabla 12. Distribución de las características histológicas de la población a estudio.

Tabla 13. Distribución de las ccas de evolución clínica de la población a estudio.

Tabla 14. Distribución de las características demográficas en función de pT según DOI.

Tabla 15. Distribución de las características clínicas en función de pT según DOI.

Tabla 16. Distribución de las características histológicas en función de pT según DOI.

Tabla 17. Distribución de las ccas. de evolución clínica en función de pT según DOI.

Tabla 18. Estimación de tiempo libre de enfermedad en meses para pT1, pT2 y pT3.

Tabla 19. Estimación de tiempo libre de enfermedad en meses para pT1, pT2-pT3.

Tabla 20. Estimación de supervivencia global en meses para pT1, pT2 y pT3.

Tabla 21. Estimación de supervivencia global en meses para pT1 y pT2-pT3.

Tabla 22. Razón por la que cambia el estadiaje entre la 7ª y la 8ª edición de la AJCC.

10.2.3.- Esquemas.

Esquema 1: Abordaje terapéutico de los estadios clínicos iniciales del CE lingual.

Esquema 2: Diagrama de flujo. Obtención del tamaño muestral.

10.3.- Índice de abreviaturas y acrónimos.

ADH: alcohol deshidrogenasa.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ALDH: acetaldehído deshidrogenasa.

BAG: biopsia aguja gruesa.

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

CE: carcinoma epidermoide.

CEIm: Comité de Ética y de Investigación con medicamentos.

cm: centímetro.

DE: displasia epitelial.

DOI: invasión tumoral o “depth of invasion”.

DPG: densidad patológica de ganglios.

ECIS: European Cancer Information System.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

FN: falso negativo.

GD: grado de diferenciación.

H-E: hematoxilina-eosina.

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

ILV: infiltración linfovascular.

IPN: infiltración perineural.

KM: Kaplan Meier.

mm: milímetro.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: punción aspiración aguja fina.

pc: par craneal.

pT: categoría del tumor primario, una vez analizado por el patólogo.

PCR: polimerase chain reaction.

PORT: radioterapia postoperatoria.

QT: quimioterapia.

Redecan: Red Española de Registros de Cáncer.

r-DOI: profundidad de invasión tumoral radiológica.

RM: resonancia magnética.

RR: riesgo relativo.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SBRT: stereotactic body radiotherapy.

SEE: Sociedad Española de Epidemiología.

SEER: Surveillance, epidemiology and end results.

SG: supervivencia global.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SUV: standardized uptake value.

TC: tomografía computarizada.

TLE: tiempo libre de enfermedad.

tea: tasa estandarizada a la edad.

VEB: virus Epstein Barr.

VHS: virus herpes simple.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

VPH: virus del papiloma humano.

VPN: valor predictivo negativo.