



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON
CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS DIAGNOSTICADOS EN LA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE, 2000-2012**

Stefan Erik Maraboli Contreras

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Iris Espinoza Santander

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga

Dra. Andrea Maturana Ramírez

**Adscrito a Proyecto FONDECYT 1120248
Santiago - Chile
2014**

DEDICATORIA

*A mis padres
Quienes me han formado, apoyado y acompañado siempre
Gracias por hacerme la persona que soy hoy!*

*A mi hermanita, Fernanda
Quien me ha apoyado siempre
Gracias por tu cariño, risas y abrazos
La mejor hermana!*

*A Eduardo
Por recordarme que existen cosas más importantes
Por hacerme luchar y sonreír
Gracias por hacer todo más fácil!*

*A mi familia
Que siempre ha estado presente
Gracias por su apoyo y compañía incondicional!*

*A mis amigos y compañeros
Quienes me han deformado
A pesar de la distancia, gracias por estar siempre!*

*A mis profesores
Que no se limitaron a lo estrictamente académico
Gracias por todo lo enseñado!*

AGRADECIMIENTOS

Ha sido un proceso de aprendizaje increíble, de logros y fracasos, de risas y estrés, de correcciones y recorrecciones, largo... y que al final se me hace corto.

A la Prof. Dra. Iris Espinoza Santander, por su guía en el proceso de esta investigación, por las conversas de los viernes en la tarde, por tener siempre una palabra gentil y una sonrisa, y sobre todo por la enorme cantidad de tiempo dedicada a esto. Mis más grandes y sinceros agradecimientos.

A la Prof. Dra. Andrea Maturana Ramírez, por sus numerosas ayudas a lo largo de la carrera, por estar siempre pendiente de esta investigación, por su disposición y respuestas prontas y atentas. Gracias.

Al Prof. Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga, quien me recibió como Ayudante Alumno, por incitarme a la investigación del área de Patología Oral, y porque a pesar de tener una carga académica importante siempre se dio tiempo para guiar esta investigación. Gracias.

Al Prof. Dr. Francisco Aguayo, por permitirme ser parte de su proyecto de investigación. Gracias.

Al Sr. José Izurieta Toro, sin el cual una parte de esta investigación no se hubiera logrado o hubiera costado mucho más. Gracias.

A todos los académicos y funcionarios del área de Anatomía Patológica, por su recepción y saludos diarios. Gracias.

A todos los que de una u otra forma aportaron de forma personal o académica para que esta investigación haya concluido con éxito...

GRACIAS TOTALES!!!

INDICE

	Página
Resumen	2
Marco Teórico	3
- Introducción	3
- Epidemiología del cáncer oral	4
- Características histológicas del carcinoma oral de células escamosas	5
- Características clínicas del carcinoma oral de células escamosas	7
- Estadío clínico del cáncer oral y labios	10
- Etiología y factores de riesgo para el cáncer oral	11
- Pronóstico	16
- Tratamiento	17
- Sobrevida del cáncer oral	18
Hipótesis	21
Objetivo General	22
Objetivos Específicos	23
Materiales y Métodos	25
- Tipo de Estudio	25
- Fuente de información	25
- Descripción de la muestra	25
- Criterios de inclusión	25
- Criterios de exclusión	26
- Recolección de datos	26
- Análisis estadístico	26
- Variables del estudio	27
- Limitaciones del estudio	28
- Aspectos éticos	28
Resultados	29
Discusión	46
Conclusiones	54
Referencias bibliográficas	55
Anexos	67
- Aprobación del Comité de Ética Facultad de Medicina, Universidad de Chile	68
- Aprobación del Comité de Ética Facultad de Odontología, Universidad de Chile	70
- Autorización para utilización de datos de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile, desde año 2010	73
- Ficha de solicitud de examen histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile	74

RESUMEN

Introducción:

En la cavidad oral se presentan diversas neoplasias malignas con distintas localizaciones como lengua, reborde alveolar, paladar, piso de boca, mejilla, entre otros. El cáncer oral y orofaríngeo corresponden al 3% de los tumores malignos en hombres y al 2% en mujeres; en Chile estos cánceres tienen una incidencia 1,7% respecto a todos los cánceres. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el cáncer oral más frecuente (90%), pero también existen otros tipos de tumores orales malignos como sarcomas, linfomas, adenocarcinomas, metástasis, entre otros. El COCE se presenta principalmente en hombres, sobre 45 años, su principal factor de riesgo es el tabaco, su sobrevida a los 5 años no supera el 50%. Estudios en Chile son escasos, por lo que se ha planteado esta tesis para estudiar características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo en pacientes diagnosticados con COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, y asociar estas características a la sobrevida a 2 años.

Material y métodos:

Estudio observacional analítico de corte transversal. Se seleccionaron todos los casos diagnosticados con COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, entre los años 2000-2012, que contaran con información de edad, sexo, RUT y ficha de solicitud de biopsia. Se obtuvo la fecha de defunción y causa de muerte a través del Registro Civil de Chile.

Resultados:

De un total de 120 pacientes, el 60% correspondió a hombres. La edad media fue de 63,28 años. La localización anatómica de mayor frecuencia fue lengua (27%), y con aspecto clínico de tumoración (44,1%). El 74,1% de los odontólogos tuvo una sospecha de diagnóstico de patología maligna. Los hábitos de consumo de tabaco y alcohol se presentaron principalmente en hombres, pero más de la mitad de esta información no estaba consignada. El 68,3% falleció en el periodo de estudio y de estos, en el 79,2% de los casos la causa de muerte registrada fue cáncer oral. Solo el 48,3% de los pacientes diagnosticados con COCE sobrevivió dos años o más. La sobrevida a 2 años fue mayor en el grupo de pacientes que tenían menos de 55 años, que en el grupo que tenía 55 años y más ($p < 0,05$).

Conclusiones:

El mayor porcentaje de pacientes diagnosticados con COCE corresponde a hombres y en cuanto a edad sobre 45 años. La sobrevida a dos años fue menor a lo determinado en reportes nacionales previos. Políticas públicas debieran incentivar el diagnóstico precoz de esta patología, a través del autoexamen y por un profesional, en conjunto a prevención primaria de consumo tabaco y alcohol, lo que se espera puede mejorar la sobrevida global a esta patología.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

En la cavidad oral y orofaríngea se pueden producir diversas neoplasias malignas que según la clasificación de tumores publicada por la Organización Mundial de la Salud del año 2005, pueden ser tumores epiteliales malignos, carcinomas de glándulas salivales, tumores de tejidos blandos de la mucosa, tumores de tejidos hematolinfoides, melanomas y tumores secundarios (IARC 2005).

Más del 90% de estos tumores de la mucosa oral corresponden al carcinoma oral de células escamosas (COCE) y se desarrollan a partir de lesiones potencialmente malignas (Lambert et al. 2011).

Los hombres se encuentran significativamente más afectados que las mujeres en rango 2:1 a 4:1 dependiendo del país. La mayor incidencia en el sexo masculino se puede observar en países como Francia, Hong Kong, India, Europa Este y Centro, España, Italia y Brasil (Sankaranarayanan et al. 1998). En Chile más del 90% de los casos se diagnostica sobre los 40 años y más del 80% en estadios avanzados (Bórquez et al. 2011).

El COCE se asocia a factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, que actuarían mediante el aumento de la tasa de mutaciones genéticas en individuos susceptibles. Entre estos, el consumo de tabaco y el alcohol juegan un papel importante. Además de fumar tabaco, masticar tabaco es otro factor de riesgo, así como masticar hoja de betel y nuez de areca (Asia) (Lambert et al. 2011). La exposición solar (radiación ultravioleta), la radiación ionizante, el virus del papiloma humano (VPH) y otras infecciones o estados de compromiso inmunológico son otros factores de riesgo asociados a la ocurrencia de COCE (Scully et al. 2009).

Se ha observado una disminución en la prevalencia de COCE en países que tienen una política activa de prevención del consumo de alcohol y tabaco (Lambertt et al. 2011).

EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER ORAL

Según GLOBOCAN 2012 la incidencia anual de cáncer oral y de labio corresponde al 2,7% a nivel mundial y se encuentra entre los 15 tipos de cáncer más frecuentes en hombres (Ferlay et al. 2014). Su mortalidad es considerable, y depende principalmente de su estadio clínico en el momento de diagnóstico de la enfermedad (Van der Waal. 2013).

El cáncer oral y orofaríngeo corresponden aproximadamente al 3% de tumores malignos en hombres y al 2% en mujeres, en Estados Unidos (Neville et al. 2002). En países de América Latina y El Caribe las tasas de incidencia varían de forma amplia, pero tienden a ser menores o equivalentes a las de países desarrollados (Wünsch et al. 2001).

Chile no cuenta actualmente con registros sobre incidencia ni prevalencia de cáncer a nivel nacional, pero se han iniciado registros poblacionales en Valdivia (1993), Antofagasta (1998) y Concepción (2003) (MINSAL. 2012). Se ha estimado que la morbilidad por cáncer oral y faríngeo corresponde al 1,6% del total de cánceres entre los años 1969 y 2002, alcanzando un total de 797 casos a dicha fecha. Este afectó principalmente a hombres, sobre los 45 años de edad, llegando al máximo de casos diagnosticados entre los 55–64 años, disminuyendo luego con la edad. Por otro lado, en las mujeres se observa un aumento progresivo con la edad, teniendo su máximo de casos entre los 65–74 años. Por géneros se observa que afecta en un 70% a hombres y en un 30% a mujeres (2,3:1). Es preocupante que la tasa de morbilidad por estos tipos de cáncer haya experimentado un aumento progresivo en este mismo periodo de observación (Riera et al. 2005).

Al año 2002 en Chile se estima una tasa bruta de morbilidad por cáncer oral y faríngeo de 5,3 casos cada 100.000 habitantes, considerándose hoy un problema de salud pública (Riera et al. 2005).

Además, el cáncer oral tiene un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias (Chandu et al. 2006). La boca es un órgano importante para hablar, deglutir, masticar, el gusto y la salivación, y un efecto negativo en todas estas funciones se ha observado en el corto y mediano plazo luego de recibir el tratamiento (Andrade et al. 2006).

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) o también llamado Carcinoma Espinocelular (CEC) es el tipo histológico más frecuente de cáncer oral (90%)(Neville et al. 2002). De acuerdo a los registros del Departamento de Patología y Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile el COCE corresponde al 58,6% de las neoplasias malignas orales diagnosticadas en esta unidad académica (Rojas et al. 2010). Por otro lado, en el Instituto Nacional del Cáncer, corresponde al 84,7% de todos los cánceres intraorales (1989-2004) (Bórquez et al. 2011).

Histológicamente, el COCE presenta una proliferación epitelial atípica que traspasa la membrana basal e invade la submucosa. El tumor puede invadir el tejido adiposo, óseo y muscular, destruyendo estos en su progresión y es capaz de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), una respuesta inflamatoria y ocasionalmente una fibrosis densa; además, puede dar metástasis en ganglios linfáticos regionales y a distancia (Neville. 2008).

En la última clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS. 2005) se indica que existen cambios celulares y cambios en la arquitectura normal del epitelio con displasia y carcinoma. Estos cambios son:

Cambios arquitecturales	Cambios celulares
Estratificación epitelial irregular	Variación anormal del tamaño nuclear (anisonucleosis)
Perdida de polaridad de las células basales	Variación anormal de la forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
Papilas epiteliales en forma de gota	Variación anormal del tamaño celular (anisocitosis)
Aumento del número de figuras mitóticas	Variación anormal de la forma celular (pleomorfismo celular)
Mitosis superficiales anormales	Aumento de la relación núcleo/citoplasma
Queratinización prematura en células simples (disqueratosis)	Figuras mitóticas atípicas
Presencia de perlas de queratina en las papilas epiteliales	Aumento del tamaño nuclear
	Aumento del número y tamaño de nucléolos

Tabla 1: Cambios arquitecturales y celulares en epitelio con displasia y carcinoma oral. Clasificación de tumores de cabeza y cuello, Organización Mundial de la Salud. 2005

Broder (1920) clasificó histológicamente los tumores orales en base al grado de diferenciación y queratinización de sus células. Así, un COCE bien diferenciado presenta formación de perlas de queratina o queratinización intracelular, que lo hace similar a su tejido de origen. Al contrario, el COCE pobremente diferenciado muestra mucho pleomorfismo celular y nuclear, lo que dificulta identificar su tejido de origen. Tumores con apariencia entre estos dos extremos se denominan COCE moderadamente diferenciado (Neville. 2008; Akhter et al. 2011).

Grado	% de células diferenciadas
I <i>Bien diferenciado</i>	75 - 100
II <i>Moderadamente diferenciado</i>	50 - 75
III <i>Pobremente diferenciado</i>	25 - 50
IV <i>Anaplásico</i>	0 - 25

Tabla 2. Clasificación histológica del carcinoma oral de células escamosas. Broder (1920)

CARACTERISTICAS CLÍNICAS DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Está bien establecido que en el COCE, se producen varias alteraciones moleculares, celulares y cambios en el estroma fibrovascular subyacente, que incluyen la neovascularización. Previo al desarrollo de COCE se pueden producir cambios clínicos en la mucosa oral, conocidos como lesiones potencialmente malignas. El significado clínico de estas, radica en su asociación con transformación maligna a COCE. Las lesiones potencialmente malignas se presentan clínicamente de color blanco (leucoplasia), rojo (eritroplasia) o una combinación de ambos (eritroleucoplasia) (OMS. 2005; Messadi 2013).

La Organización Mundial de la Salud en 2005 clasificó los cambios histológicos, hiperplasia y displasia, que caracterizan a las lesiones potencialmente malignas de la mucosa oral en leve, moderado, severo y carcinoma *in situ*. La mayoría de las leucoplasias no muestran displasias y corresponden a la categoría de hiperplasias, mientras que las eritroplasias y eritroleucoplasias muestran con alta frecuencia displasias o lesiones de mayor grado (OMS. 2005). El riesgo de transformación maligna para estas lesiones se ha informado de que entre un 0,13% y 17,5%, aunque un reciente meta-análisis indicó una tasa de 12,1% (Messadi 2013).

La presentación clínica del COCE es variada, puede manifestarse como tumoraciones exofíticas con una superficie irregular (verrucosa), de color rojo a blanco, según su nivel de queratinización y vascularización. Su presentación más frecuente es una úlcera que no cicatriza con bordes firmes a la palpación (indurados). En los casos de COCE localizados en encía/reborde, se puede observar una destrucción del hueso subyacente una vez ocurrida la invasión submucosa. La tumoración puede o no ser dolorosa. Radiográficamente se aprecia como un moteado radiolúcido y puede provocar invasión perineural, previo a la metástasis (Neville et al. 2002a, 2008b).

Según la literatura la localización anatómica más común para un COCE es la lengua, específicamente en su superficie postero-lateral y ventral, con el 50% de los casos, seguida por el piso de boca (35%) (Neville. 2008). Respecto a las características demográficas afecta mayormente a hombres, de edad avanzada, generalmente con alguna lesión potencialmente maligna preexistente. En Chile, se ha reportado que los sitios anatómicos más frecuentes son lengua (40,1%) y piso de boca (26,3%), seguido por trígono retromolar, reborde alveolar, paladar y mucosa yugal (Rojas et al. 2010).

La metástasis del COCE ocurre principalmente por vía linfática e ipsilateral en los linfonodos de la zona afectada. Los linfonodos con metástasis de COCE son usualmente duros a la palpación, asintomáticos y de mayor tamaño. Si la metástasis ha perforado la cápsula del linfonodo e invade los tejidos circundantes, éste se sentirá fijo a la palpación. Los sitios más habituales de metástasis a distancia son los pulmones, hígado, y huesos, pero cualquier parte del cuerpo puede ser afectada. Se ha observado que pacientes con metástasis pulmonar tienen un tiempo de supervivencia media de 8-9 meses (Kademani. 2007; Neville. 2008; Klein. 2008).

La metástasis a distancia de carcinomas escamosos o epidermoides primarios del tracto aerodigestivo superior (en particular la cavidad oral) se observa en el 2% al 9% de los pacientes. La metástasis a distancia deben diferenciarse de un segundo tumor primario (Kademani. 2007).

El objetivo de la resección quirúrgica es la erradicación completa de todo el tumor primario y los ganglios linfáticos cervicales. A pesar de resecciones exitosas, se han reportado tasas de recurrencia de 25% a 48%. Las recurrencias del COCE tienden a aparecer en el sitio primario, generalmente a los 36 meses después del tratamiento inicial (Kademani. 2007).

Esto puede deberse a la cancerización de campo, concepto que sugiere que todas las mucosas de las vías aerodigestivas superiores de un mismo paciente, sometidas de forma similar a los agentes cancerígenos habituales, relacionados con el desarrollo de cáncer oral, tienen un mayor riesgo de desarrollar nuevos carcinomas (Gallegos et al. 2007). Otros autores sugieren que las causas más importantes de recurrencia local es la persistencia de las células tumorales en los márgenes de resección o linfonodos locales (Kademani. 2007).

ESTADIAJE CLÍNICO DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

De acuerdo al tamaño del tumor primario (T), número y ubicación de linfonodos afectados (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), clínicamente se clasifica al paciente diagnosticado con COCE en etapas I a IV, en la denominada clasificación TNM, presentada en la tabla 3 (Greene 2004).

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de un tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor.
T2	Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 4 cm en su mayor dimensión.
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada. (Labio) El tumor invade a través del hueso cortical, el nervio alveolar inferior, el piso de la boca o la piel de la cara; es decir, el mentón o la nariz. (Cavidad oral) El tumor invade solo las estructuras adyacentes (por ejemplo, a través del hueso cortical [mandíbula o maxilar] hacia el músculo profundo [extrínseco] de la lengua [geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso], seno maxilar o piel de la cara).
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida interna.
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor.
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión. Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión. Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión.
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm, pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión.
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión.
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión.
N3	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Tabla 3. Clasificación TNM para cáncer de labio y cavidad oral. American Joint Committee on Cancer.2010

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El informe sobre la salud en el mundo de la Organización Mundial de la Salud del año 2010 define riesgo como “la probabilidad de un resultado adverso o un factor que aumenta esa probabilidad”, y factor de riesgo como “cualquier rasgo, característica o exposición del individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión” y define carcinógeno como sustancias o elementos que bajo su exposición pueden inducir mutación en el ADN celular y generar cáncer (OMS. 2010).

La International Agency for Research on Cancer (IARC) clasifica los carcinógenos en: (IARC 2014)

- Grupo 1: Carcinógenos para humanos
- Grupo 2A: Probablemente carcinógenos para humanos
- Grupo 2B: Posiblemente carcinógenos para humanos
- Grupo 3: No es posible de clasificar como carcinógeno para humanos
- Grupo 4: probablemente no carcinógeno para humanos

Dentro del Grupo 1 es posible encontrar los factores de riesgo asociados al cáncer oral como el tabaco, alcohol, infecciones por virus oncogénicos, radiación ionizante y deficiencias de dieta (IARC. 2014).

Otros factores de riesgo son sífilis, infecciones micóticas, inmunosupresión, alteraciones genéticas, variables demográficas y socioeconómicas, mala higiene oral y prótesis dentales defectuosas (Neville et al. 2002; Vargas et al. 2012).

De todos los presentados, los principales factores de riesgo asociados al cáncer oral son el consumo de tabaco y alcohol, cuya combinación parece

incrementar el efecto carcinógeno. La literatura sugiere que el tabaco aumenta el riesgo de desarrollar cáncer oral en casi 10 veces más comparado con los individuos no fumadores (Vargas et al. 2012).

TABACO Y ALCOHOL

Chile lidera el hábito tabáquico a nivel latinoamericano (Champagne et al. 2010). En la última Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 el 40,6% de la población fuma (H: 44.2%; M: 37,1%) (MINSAL. 2010). Las políticas públicas para controlar este hábito, sobretodo en población joven, no han sido capaces de reducir esta tendencia (Erazo et al. 2010). Evitar y eliminar su consumo es la mejor manera de prevenir enfermedades asociadas a este, consideradas problemas de salud pública muy prevalentes (MINSAL. 2010). Dejar de fumar reduce el riesgo de cáncer oral, en un 35% dentro de 1-4 años y en un 80% en 20 años, alcanzando el nivel de no fumadores (Marron et al. 2010).

El humo del tabaco está identificado como carcinógeno humano, y posee diversos carcinógenos químicos en su composición. Su rol estaría asociado con la producción de alteraciones moleculares que promueven la proliferación celular, a través de la activación de oncogenes y/o la inactivación o mutación de genes supresores de tumores (Chen et al. 2011). Además la exposición continua al calor resultante de la combustión del tabaco agravaría aún más el efecto agresor sobre la mucosa oral (Vargas et al. 2012).

El alcohol y sus derivados, como el acetaldehído, son genotóxicos. El etanol actúa, además, en la mucosa oral como solvente, aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática de los queratinocitos a otros carcinógenos, en lo que se describe como un efecto sinérgico con el tabaco (Lopes et al. 2012).

VIRUS PAPILOMA HUMANO

Entre las infecciones oncogénicas se encuentra la provocada por el virus papiloma humano (VPH). Éste es un virus con tropismo epitelial exclusivo, y es el agente causal del cáncer cervicouterino. De acuerdo a su capacidad oncogénica son subdivididos en VPH de bajo y alto riesgo, y entre estos últimos están los subtipos 16, 18, 31, 33 y 35, entre otros (Zur Hausen. 2009). En un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello, especialmente en los ubicados en la orofaringe, se ha sugerido un rol etiológico (Hennessey et al. 2009; Ang et al. 2010). Por otro lado, la presencia de VPH se ha asociado con un aumento en la sobrevida de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, presentando resultados clínicos diferentes y mejores con radioterapia, cuando se compara con pacientes VPH negativos (Lassen. 2010). Por esta razón se considera que los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH deberían clasificarse como entidades clínicas distintas, comparadas a los no asociados a VPH (Allen et al. 2010). El número de parejas sexuales, la práctica de sexo oral, la edad de la primera relación sexual y el uso de condón están directamente relacionados con la infección de los tejidos genitales, orales y de las vías aéreas por VPH, tanto en hombres como mujeres y tanto en población heterosexual como homosexual (Heck et al. 2010; Beder et al. 2013). Por lo tanto estas variables también podrían ser indicadores de riesgo de cáncer oral.

En un meta análisis para describir la frecuencia de virus papiloma en cáncer oral, en displasia y en mucosa oral normal, se observó que la probabilidad de detectar VPH en COCE es de 46.5% (95% IC, 37.6%-55.5%) (Miller et al. 2001; Gillison et al. 2008). Sin embargo otros estudios concluyen que el VPH es relativamente bajo cuando se compara con carcinomas orofaríngeos (D'Souza et al. 2011). En Chile no existen, hasta la fecha, estudios publicados de prevalencia de VPH en cáncer oral.

DIETA

Pacientes con déficit de vitamina A han sido considerados de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa oral. El rol fisiológico de la vitamina A es controlar la diferenciación celular. El déficit de esta puede generar alteraciones celulares similares a las generadas por carcinógenos químicos. La deficiencia de hierro severa ha sido asociada con un elevado riesgo de carcinoma de esófago, orofarínge y mucosa oral posterior (Sanchez et al. 2003).

Además, diversos estudios han demostrado que el consumo de frutas y verduras disminuye significativamente el riesgo de padecer cáncer oral, en especial frutas cítricas (OR=0,4). Este efecto protector se relacionaría con sus componentes, incluyendo la fibra dietética, carotenoides, vitamina C y E, selenio, glucosinolados, indoles, isotiocianatos, flavonoides, polifenoles, inhibidores de la proteasa y esteroides vegetales (Kreimer et al. 2006; Pavia et al. 2006).

INESTABILIDAD GENÉTICA

Se refiere a la susceptibilidad de un individuo a adquirir múltiples alteraciones genéticas. Algunas de las áreas cromosómicas específicas que se pierden en pacientes con cáncer oral corresponden a los genes supresores de tumores p16 (9p21), p53 (17p13) y el Adenomatous polyposis coli (APC) (5q21-22). Esto último sugiere que los productos de estos genes tendrían un rol etiológico en el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello (Dragomir et al. 2012; Pérez et al. 2012).

HIGIENE ORAL Y ESTADO PERIODONTAL.

Infecciones crónicas e inflamación se asocian con un mayor riesgo de desarrollo del cáncer. Estas pueden ser causadas por agentes físicos como elementos mecánicos de prótesis removibles, restauraciones en mal estado o patologías periodontales (Coussens et al. 2002). Muchos estudios han demostrado que los sacos periodontales pueden actuar como reservorios de VPH, citomegalovirus, virus Epstein Barr, y de otros agentes sospechosos asociados con el cáncer oral. La periodontitis, que se caracteriza por la proliferación epitelial y la migración, resulta en una liberación crónica de citoquinas inflamatorias, quimioquinas, factores de crecimiento, prostaglandinas, y enzimas, los cuales están asociados con el desarrollo del cáncer (Pendyala et al. 2013; Rajesh et al. 2013).

NIVEL SOCIOECONÓMICO

El nivel socioeconómico (NSE) bajo se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer oral, medido a través del nivel educacional, ingreso monetario mensual y ocupación de clase social. La interacción entre el NSE y otros factores de riesgo conductuales es compleja, pudiendo tener un rol profundo en la etiología del cáncer oral, siendo la “causa de la causa” (Conway et al. 2008).

INMUNOSUPRESIÓN

Finalmente se debe mencionar que el estado de inmunosupresión afecta la vigilancia inmune del cáncer, aumentando la resistencia inmunológica del tumor, que al no ser detectados, pueden explicar la mayor prevalencia de estos tumores en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o con terapia inmunosupresora en caso de pacientes trasplantados (Swann et al. 2007).

PRONÓSTICO

Aunque no es el único factor de relevancia, el grado histológico en el momento de diagnóstico del COCE se ha asociado con el comportamiento biológico. El COCE bien diferenciado muestra un crecimiento más lento y metástasis tardía. Al contrario, el COCE pobremente diferenciado muestra un crecimiento rápido y metástasis temprana (Neville. 2008; Doshi et al. 2011).

Sin embargo, actualmente existe controversia en la literatura, ya que el estadiaje clínico, basado en el TNM, sería un mejor indicador pronóstico que el grado histológico. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que esta clasificación es deficiente en estadios clínicos tempranos de COCE (T1, T2) y que puede ser mejorada incluyendo parámetros que pueden ser medidos al microscopio como el grosor del tumor (milímetros), ya que este sería mejor factor pronóstico que el tamaño del mismo y, asimismo podría guiar la terapia a seguir (Hubert Low et al. 2013; Piazza et al. 2014).

Otros autores indican que el mejor factor pronóstico es la presencia y grado de linfonodos afectados, ya que estos son el primer sitio afectado por la metástasis. El 50% de los pacientes presentan compromiso ganglionar detectable al momento del diagnóstico, de este grupo, menos del 40% sobrevive luego de 5 años, comparado con el 90% de sobrevivida de pacientes sin metástasis ganglionar. Es decir, la tasa de sobrevivida disminuye cerca de un 50% cuando existen metástasis a nivel ganglionar (Sano et al. 2007; Kohler et al. 2012).

TRATAMIENTO

El manejo óptimo del COCE incluye una resección quirúrgica de la lesión, con criterio oncológico, seguida de radioterapia o quimioterapia conjunta (Sher et al. 2011).

El tratamiento quirúrgico debe ser decidido caso a caso, basado en un abordaje multidisciplinario de cirugía maxilofacial, oncología, radiología y patología bucomaxilofacial. Se debe tomar en cuenta la resección con márgenes de seguridad y que calidad de vida postoperatoria se puede esperar. Las medidas reconstructivas debieran ser parte la cirugía planeada (Sher et al. 2011).

Slootweg et al. (Slootweg et al. 2002), examinaron los márgenes de resección de 394 pacientes que se sometieron a la resección del tumor y encontraron una incidencia mucho más baja de recidiva local en los pacientes con márgenes negativos (3,9%) que positivos (21,9%).

La radioterapia o quimio radioterapia postoperatorias son aconsejables en casos de categorías T3 y T4. La ventaja relativa en sobrevida cuando se realiza quimio y radioterapia es particularmente grande en pacientes bajo 60 años, aumentando esta en 22% a 24%; inclusive apreciable en paciente entre 60 y 70 años, donde aumenta la sobrevida en un 12% (Wolff et al. 2012).

Al ser una patología neoplásica, el seguimiento debe ser a lo menos por 5 años. Los intervalos máximos entre las visitas de seguimiento deben ser cada 3 meses los primeros 2 años y cada 6 meses desde los 3 a 5 años (Wolff et al. 2012).

SOBREVIDA DEL CÁNCER ORAL

La sobrevida del cáncer es la proporción de pacientes vivos desde el momento de diagnóstico de cáncer; o de algún momento posterior a este (supervivencia condicional). Se representa como la probabilidad de que un grupo de pacientes sobreviva un período de tiempo determinado (por ejemplo a 2 años, 5 años, 10 años) (IARC. 2014).

Woolgar (Woolgar et al. 1999) muestra que pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios clínicos tempranos (I y II), tienen rangos de sobrevida similares, desde un 70% a 90%, independiente de su ubicación anatómica. Mientras que en pacientes en estadios clínicos avanzados (III y IV), la diferencia en la sobrevida es más marcada y dependiente del tipo histológico del tumor y su ubicación anatómica.

El cáncer oral ha mostrado sobrevidas globales menores al 50% a los 5 años (Woolgar et al. 1999; Reuther et al. 2006). Carvalho et al, asocian fuertemente esta al tamaño del tumor primario, metástasis linfática y a los estadios clínicos III y IV (Carvalho et al. 2004). Los cambios en los tratamientos, que incluyen resecciones quirúrgicas en conjunto con radioterapia, han mejorado esta tasa de un 28,7% a un 43,2% (1953-1997) (Durr et al. 2013).

Estudios de sobrevida publicados en la literatura en los últimos 30 años, en base al estadiaje clínico TNM, se presentan en la Tabla 4. Es posible observar que en estadios clínicos tempranos (I y II), la sobrevida media a los 5 años es del 78,6% de los casos. En estadios clínicos tardíos (III y IV), la sobrevida media observada es del 53,8% de los casos. De forma general se observa una disminución de la sobrevida, a medida que aumenta el estadiaje clínico.

País	EE.UU	EE.UU	UK	EE.UU.	EE.UU	Australia	Chile	Alemania
Etapa	<i>Shaha et al.</i>	<i>Hicks et al.</i>	<i>Woolgar et</i>	<i>Sessions et</i>	<i>Sessions et</i>	<i>Chandu et al.</i>	<i>Bórquez et</i>	<i>Listl et al.</i>
TNM	1984 (%)	1997 (%)	al. 1999 (%)	al. 2000 (%)	al. 2002 (%)	2004 (%)	al. 2011 (%)	2013 (%)
I	88	95	85	72	76	89	86	76
II	80	86	90	63	67	84	67	54
III	66	82	82	44	39	83	52	44
IV	32	52	42	47	27	76	50	44
I - IV	-	-	81	56	57	83,3	56,9	54,6

Tabla 4. Resumen de la sobrevida a los 5 años por estadios TNM en distintos estudios

Estudios en Chile de mortalidad por cáncer oral son escasos, pero muestran que la tasa bruta de mortalidad por cáncer oral y faríngeo ha ido en aumento de 0,9 a 1,3 por 100.000 habitantes (1955-2002), teniendo su mayor alza hasta 1981 y en adelante manteniéndose constante. Por edad se observa mayor mortalidad en el grupo de hombres entre 55-64 años y en mujeres mayores de 75 años. Por ubicación anatómica, el sitio más frecuente de mortalidad por cáncer oral fue lengua, seguido de glándulas salivales mayores y piso de boca. La morbilidad por cáncer oral y faríngeo ha mostrado aumento en el mismo periodo de tiempo, llegando a una tasa bruta de 5,3 al año 2002 (Riera et al. 2005).

En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer se muestra una sobrevida global por cáncer intraoral cercana y bajo el 50%, a 5 y 10 años respectivamente, en estadios clínicos avanzados (III y IV). La sobrevida se relaciona de forma inversa al estadiaje clínico TNM (Bórquez et al. 2011).

Considerando los antecedentes mencionados, información que muestra que la incidencia del carcinoma oral de células escamosas ha aumentado en Chile, que su sobrevida es baja y la escasa cantidad de estudios en nuestro medio, se ha planteado esta tesis para estudiar características sociodemográficas y clínicas de pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, junto con describir los factores riesgo asociados y supervivencia.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesario el planteamiento de hipótesis.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas (edad, sexo y región de residencia), de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.
2. Describir las características clínicas iniciales (diagnóstico clínico inicial, aspecto clínico y ubicación o sitio anatómico del tumor primario), de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.
3. Describir las características del hábito tabáquico y alcohólico de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.
4. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012, que se encuentran vivos a los 2 años de diagnóstico inicial.

5. Describir de sobrevida global en meses de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la universidad de Chile entre los años 2000-2012.

6. Describir las causas de muerte registradas de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.

7. Analizar las variables asociadas con sobrevida menor a 2 años en los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la universidad de Chile entre los años 2000-2012.

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Tipo de estudio

El diseño de este estudio fue de tipo observacional analítico, de corte transversal.

2.- Fuente de Información

La fuente de información fueron los casos de diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas registrados en el servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (FOUCH), entre los años 2000 y 2012.

El lugar en el que se llevó a cabo el presente estudio es el Área de Anatomía Patológica del Departamento de Patología y Medicina Oral y el Servicio de Diagnóstico de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

3.- Descripción de la muestra

Correspondió a un censo. Se seleccionaron todos los casos de la patología en estudio a partir de la base de datos del Servicio de Biopsias de la FOUCH, con un diagnóstico histopatológico de carcinoma oral de células escamosas (COCE) (e incluyó además carcinoma espinocelular (CEC) que se utiliza como sinónimo de carcinoma escamoso y carcinoma verrucoso que corresponde a una variante de COCE, según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2005), entre los años 2000 y 2012, y que cumplían con los criterios de inclusión.

4.-Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de COCE por especialista en patología bucomaxilofacial.

- Contar con información actualizada de supervivencia del paciente que fue especialmente recopilada para este proyecto.

5.-Criterios de exclusión

- Registro sin información clínica básica del paciente (RUT, edad, sexo).

6.- Recolección de datos

De la base de datos digital (Excel ®) del Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes que fueron diagnosticados con Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) durante el periodo 2000-2012. Luego de seleccionar los casos, se confirmó el diagnóstico y el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión por dos académicos patólogos orales perteneciente a dicho Servicio y al Departamento de Patología y Medicina Oral (Dr. Gonzalo Rojas y Dra. Iris Espinoza). Para obtener la información de sobrevivencia de los pacientes se utilizó su número de RUT, a través del Registro Civil de Chile; en caso de no encontrarse este, se procedió a realizar un contacto telefónico a los números telefónicos registrados en la base de datos.

7.- Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las variables tales como sexo, edad, características clínicas y hábitos. Dichas variables se obtuvieron de las fichas de registro de biopsias y se presentaron mediante cifras absolutas y relativas. Para describir los meses de supervivencia se consideró como fecha de inicio de seguimiento, la fecha de diagnóstico histopatológico realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y como fecha de término la muerte obtenida mediante certificado de defunción o el estado actual del paciente obtenido desde un protocolo para contacto telefónico y/o entrevista clínica o registro civil. Posterior a la estadística descriptiva se evaluó si existían diferencias significativas entre la frecuencia de COCE según sexo, edad y sobrevivencia a dos

años. Para realizar la estadística descriptiva y analítica se utilizó el software estadístico STATA Version 11.0 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA) y se consideró como significativo un valor “p” menor o igual a 0,05.

8.- Variables del estudio

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente
Sexo	Cualitativa nominal	Mujer Hombre	Ficha de solicitud de biopsia
Edad	Cuantitativa continua	17 – 97 años	Ficha de solicitud de biopsia
Región de residencia	Cualitativa nominal	IV Región V Región Región Metropolitana VI Región VII Región VIII Región IX Región X Región XI Región	Ficha de solicitud de biopsia
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal	No consignado No fumador Ex fumador Fumador	Ficha de solicitud de biopsia
Hábito alcohólico	Cualitativa nominal	No consignado No bebedor Ex bebedor Bebedor	Ficha de solicitud de biopsia
Diagnóstico clínico inicial	Cualitativa nominal	Neoplasia maligna Neoplasia benigna Lesión potencialmente maligna Lesión reaccional Sin información	Ficha de solicitud de biopsia
Localización anatómica	Cualitativa nominal	Lengua Encía/reborde Paladar Piso de boca Mucosa oral Huesos maxilares Mandíbula Trígono retromolar	Ficha de solicitud de biopsia
Causa de muerte	Cualitativa nominal	Cáncer oral Paro cardiorrespiratorio Insuficiencia respiratoria aguda Falla multiorgánica Shock séptico Sepsis Otros	Certificado de defunción. Registro Civil de Chile
Meses de sobrevida desde el momento de diagnóstico	Cuantitativa continua	0 – 116 meses	Certificado de defunción. Registro Civil de Chile

9.- Limitaciones del estudio

Este estudio describió el tiempo de supervivencia de los casos diagnosticados de carcinoma oral de células escamosas, pero no se realizó análisis de sobrevida según estadiaje clínico (TNM) debido a que no se contó con los datos en cada paciente diagnosticado de COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. El TNM o estadiaje clínico es establecido en el centro oncológico externo al que accede posteriormente el paciente, y al que es derivado según su residencia, sistema de previsión de salud o al que accede el propio paciente según su preferencia.

10.- Aspectos éticos

Este estudio adscrito al proyecto FONDECYT N°1120248: “Role of HPV-16 E6 and E7 oncoproteins in tobacco-smoke associated carcinogenesis: Interaction between cigarette smoke components (CSC) and HPV16 E6/E7 oncoproteins in oral and bronchial epithelial cells and clinical specimens”, fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Anexo N°1) y por el comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Anexo N°2). Toda información respecto a los pacientes de este estudio se mantuvo en absoluta confidencialidad y respeta los principios de la declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos.

RESULTADOS

Durante el periodo 2000–2012 se diagnosticaron 134 biopsias con carcinoma oral de células escamosas en el Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Para los análisis que se realizaron en esta tesis se excluyeron cuatro biopsias. Dos biopsias que correspondían a segundas muestras para análisis histopatológico de un mismo paciente (tomada en el mismo momento) y otras dos biopsias que correspondían a una recidiva del mismo sitio anatómico en pacientes previamente diagnosticados en el mismo periodo de estudio. En estos casos se analizaron los datos del primer diagnóstico. Además 10 casos fueron excluidos del estudio debido a la falta de información básica de edad, sexo y RUT.

A continuación se presentan los resultados de 120 pacientes diagnosticados con COCE en la Facultad de odontología de la Universidad de Chile que cuentan con la información básica mínima definida en los criterios de inclusión.

1.- Características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre el año 200-2012.

La edad promedio fue de 63,28 años en un rango de 17 a 97 años. El género predominante fue el masculino, 69 hombres (60%) y 51 mujeres (40%); en una razón 1,3:1.

Como se observa en la tabla 4, el 73,3% (n=88) de los casos diagnosticados residía en la Región Metropolitana de Santiago, seguida de la VI Región del Libertador Bernardo O'Higgins con un 13,3% (n=16). La edad promedio de diagnóstico fue mayor en mujeres (65,8 años) que en hombres (61,4 años), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

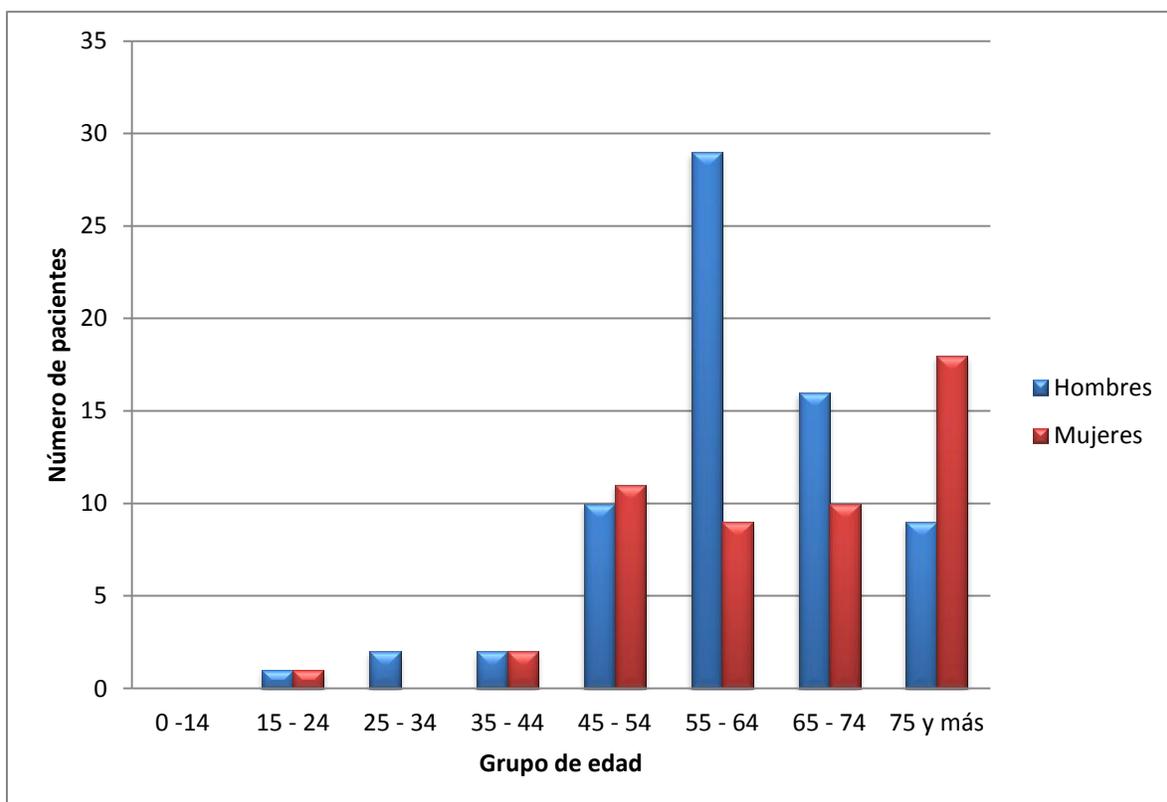
Tabla 4. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en el Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012 según sexo, región de residencia y edad

	n (%)	Edad media en años (DS)
Sexo		
Mujer	51 (40,0)	65,8 (14)*
Hombre	69 (60,0)	61,4 (14)
Región de residencia		
Región Metropolitana	88 (73,3)	62,9 (14)
IV	1 (0,8)	34,0 (0)
V	2 (1,6)	76 (16)
VI	16 (13,3)	61,5 (15)
VII	2 (1,6)	68 (9,4)
VIII	1 (0,8)	47,0 (0)
IX	1 (0,8)	44,0 (0)
X	1 (0,8)	82,0 (0)
XI	6 (5,0)	72,3 (15)
Sin información	2 (1,6)	69,5 (15)
Total	120 (100,0)	63,28 (14)

* $p < 0,05$ (T Student)

En la figura 1 se puede observar la distribución de los pacientes diagnosticados con COCE según grupo de edad y sexo. De forma general se aprecia el aumento del diagnóstico de esta patología después de la cuarta década y que el mayor número de hombres diagnosticados se encuentra entre los 55 y 64 años. En cambio en mujeres el mayor número de casos se diagnosticó después de los 75 años. El 93,3% de los casos tenían 45 años o más en el momento de su diagnóstico, y el 75,83% sobre 55 años.

Figura 1. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas según grupo de edad y sexo



2.- Características clínicas en los casos de carcinoma oral de células escamosas diagnosticados entre los años 2000-2012 en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

A continuación se describirán las características clínicas respecto a la hipótesis clínica diagnóstica registrada por el odontólogo tratante en la solicitud de biopsia, aspecto clínico y localización anatómica.

2.1 Hipótesis clínica diagnóstica en casos de carcinoma oral de células escamosas diagnosticados entre los años 2000-2012 en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

Respecto a la hipótesis diagnóstica registrada en la solicitud de biopsia, el mayor porcentaje indicaba alguna neoplasia maligna, le siguen lesiones benignas y por último potencialmente malignas, en ambos sexos. Además, se observa como en un poco más de dos tercios existió concordancia con la sospecha clínica de malignidad. (Tabla 5).

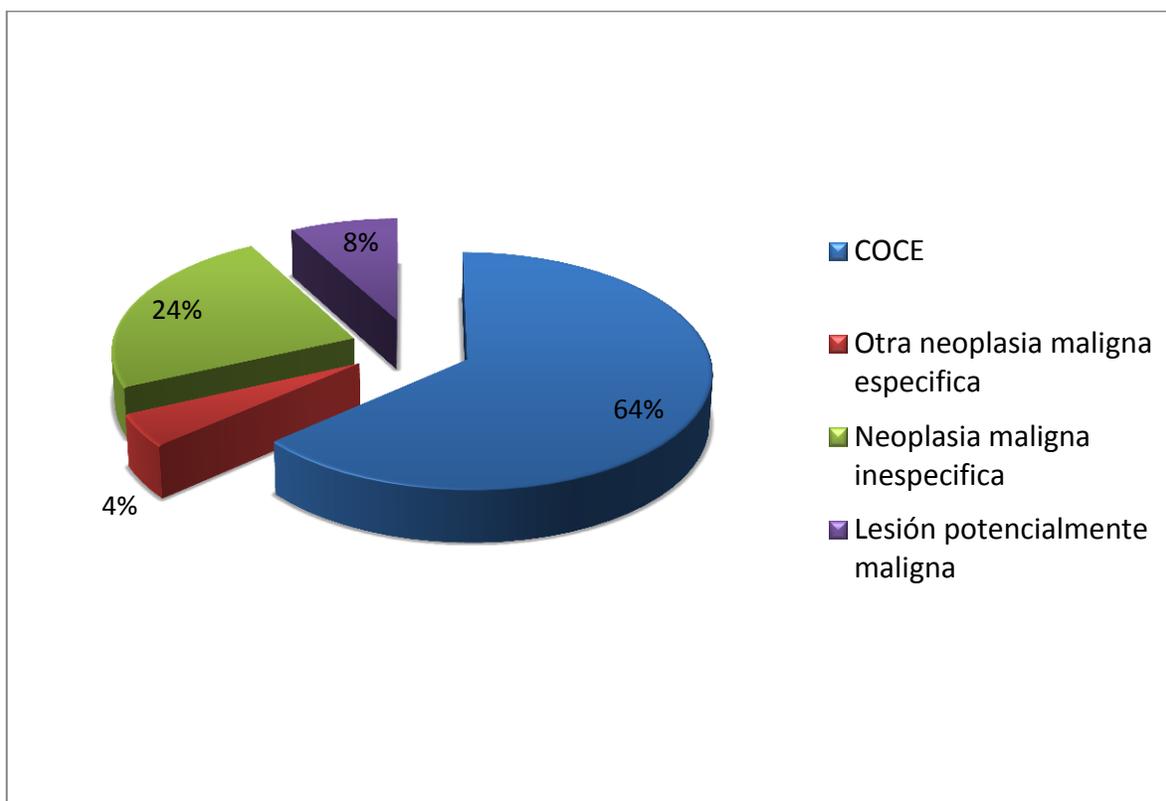
Tabla 5. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo y tipo de diagnóstico clínico registrado en la solicitud de biopsia

	Hombres	Mujeres	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Neoplasia maligna	47 (68,1)	35 (68,6)	82 (68,3)
Neoplasia benigna y lesiones inflamatorias o reaccionales	16 (23,1)	12 (23,5)	28 (23,3)
Lesiones potencialmente malignas	4 (5,7)	3 (5,8)	7 (5,8)
Sin información	2 (2,8)	1 (1,9)	3 (2,5)
TOTAL*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

*Total columna

La Figura 2, presenta en un gráfico de torta la distribución de los tipos de diagnósticos clínicos malignos. Entre los diagnósticos de neoplasia maligna el 63,6% correspondió a COCE. Le siguen en frecuencia neoplasias benignas de carácter inespecífico, lesiones potencialmente malignas y por último otras neoplasias malignas específicas.

Figura 2. Tipo de diagnóstico clínico maligno registrado en la solicitud de biopsia de los casos de carcinoma oral de células escamosas



2.2 Aspecto clínico del tumor primario en casos de carcinoma oral de células escamosas diagnosticados entre los años 2000-2012 en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

El aspecto clínico predominante del tumor primario correspondió a una tumoración (44,1%), en la muestra total y en hombres (44,9%). Sin embargo en mujeres el aspecto predominante fue una úlcera (47%).

Tabla 6. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo y aspecto clínico inicial registrado en la solicitud de biopsia

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Úlcera	23 (33,3)	24 (47,0)	47 (39,1)
Tumor	31 (44,9)	22 (43,1)	53 (44,1)
Sin información	15 (21,7)	5 (9,8)	20 (16,6)
TOTAL*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

*Total Columna

2.3 Localización anatómica del tumor primario en casos de carcinoma oral de células escamosas diagnosticados entre los años 2000-2012 en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

En la tabla 7 se observa la distribución de localizaciones anatómicas del tumor primario. La localización con mayor frecuencia fue lengua, en un 27,5% de los casos. Le siguen las localizaciones encía/reborde y mucosa oral. La localización anatómica de lengua y encía/reborde son más frecuentes en mujeres, mientras mucosa oral es más frecuente en hombres. Estas diferencias por sexo no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Tabla 7. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según la localización anatómica registrada en la solicitud de biopsia

	Hombres	Mujeres	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Lengua	17 (23,1)	16 (33,3)	33 (27,5)
Encía/reborde	10 (14,4)	10 (19,6)	20 (16,6)
Mucosa oral	8 (11,5)	4 (7,8)	12 (10,0)
Huesos maxilares	7 (10,1)	4 (7,8)	11 (9,1)
Bermellón de labio	7 (10,1)	2 (3,9)	9 (7,5)
Piso de boca	5 (7,2)	3 (5,8)	8 (6,6)
Mandíbula	6 (8,7)	2 (3,9)	8 (6,6)
Trígono retromolar	4 (5,8)	3 (5,8)	7 (5,8)
Paladar	2 (2,9)	2 (3,9)	4 (3,3)
Sin información	4 (5,8)	4 (7,8)	8 (6,6)
TOTAL*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

*Total columna

De las localizaciones anatómicas de lengua, el 84,4% correspondió a borde postero-lateral.

3. Hábito de consumo de tabaco y alcohol en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012

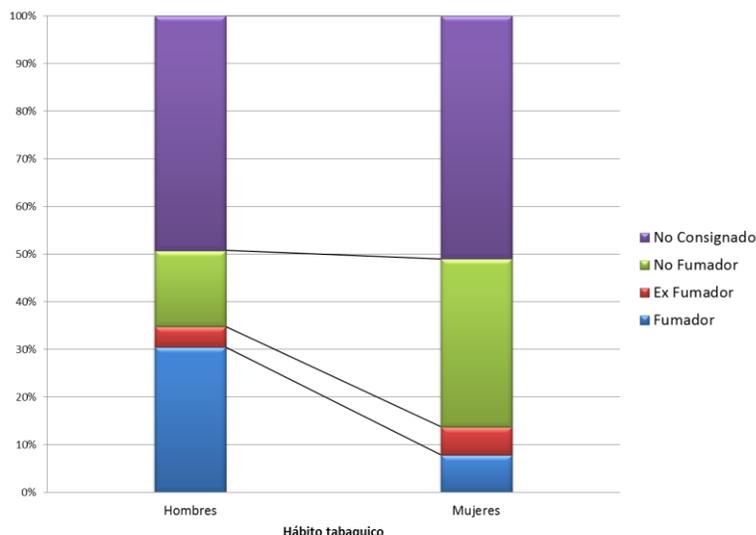
En la tabla 8 y figura 3 se presentan la distribución de los hábitos de consumo de tabaco en pacientes diagnosticados con COCE según sexo. Para el 50% de los pacientes, no se encuentra consignada esta información. El 20,8% refieren ser fumadores activos, correspondiendo en su mayoría a hombres. El 24,1% refiere jamás haber consumido tabaco, correspondiendo en su mayoría a mujeres. No existen diferencias en cuanto a ex fumadores.

Tabla 8. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo y hábito de consumo de tabaco

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Consumo de tabaco			
Fumador	21 (30,4)	4 (7,8)	25 (20,8)
Ex Fumador	3 (4,3)	3 (5,8)	6 (5,0)
No Fumador	11 (15,9)	18 (35,2)	29 (24,1)
Sin Información	34 (49,2)	26 (50,9)	60 (50,0)
Total*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

*Total columna

Figura 3. Hábitos de consumo de tabaco en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo



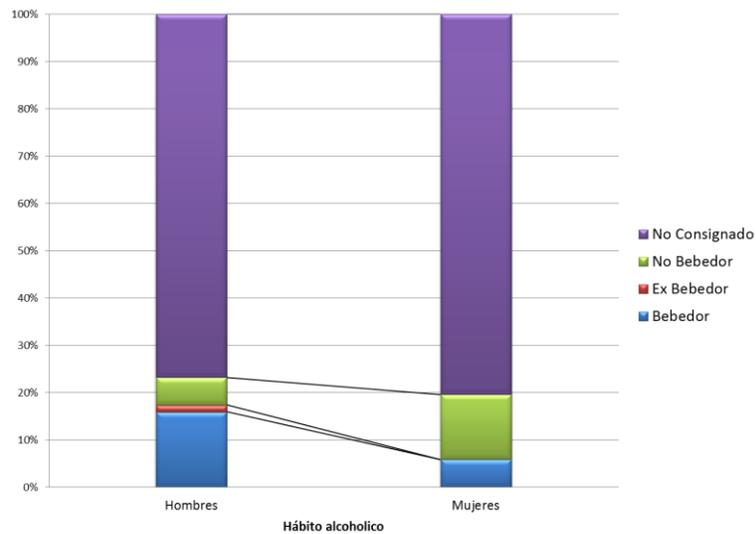
En la tabla 9 y figura 4 se presentan la distribución de los hábitos de consumo de alcohol en pacientes diagnosticados con COCE según sexo. Para el 78,3% de los pacientes, no se encuentra consignada esta información. El 11,6% refieren ser bebedores activos, correspondiendo en su mayoría a hombres. El 9,1% refiere jamás haber consumido alcohol, correspondiendo en su mayoría a mujeres.

Tabla 9. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo y hábito de consumo de alcohol

	Hombres	Mujeres	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Consumo de alcohol			
Bebedor	11 (15,9)	3 (5,8)	14 (11,6)
Ex Bebedor	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,8)
No Bebedor	4 (5,7)	7 (13,7)	11 (9,1)
Sin Información	53 (76,8)	41 (80,3)	94 (78,3)
Total*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

*Total columna

Figura 4. Hábitos de consumo de alcohol en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo



Respecto a estos hábitos, sólo el 6,6% de los pacientes refieren ambos hábitos activos al momento del diagnóstico.

4. Sobrevida luego de diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012

4.1 Porcentaje de sobrevida a los dos y más años luego del diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas

Como se observa en la Tabla 10, el 51,6% de los pacientes falleció antes de 2 años desde la fecha del diagnóstico anatomopatológico en el Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. No se observan diferencias significativas por sexo ($p>0,05$).

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con carcinoma oral de células escamosas registrados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012 que se encuentran vivos a los 2 y 5 años de su diagnóstico

	Hombres	Mujeres	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Sobrevida < 2 años	37 (53,6)	25 (49,0)	62 (51,6)
Sobrevida 2 años y más	32 (46,3)	26 (51,0)	58 (48,3)
Sobrevida 5 años y más	25 (36,2)	18 (35,2)	43 (35,8)
Total*	69 (100)	51 (100)	120 (100)

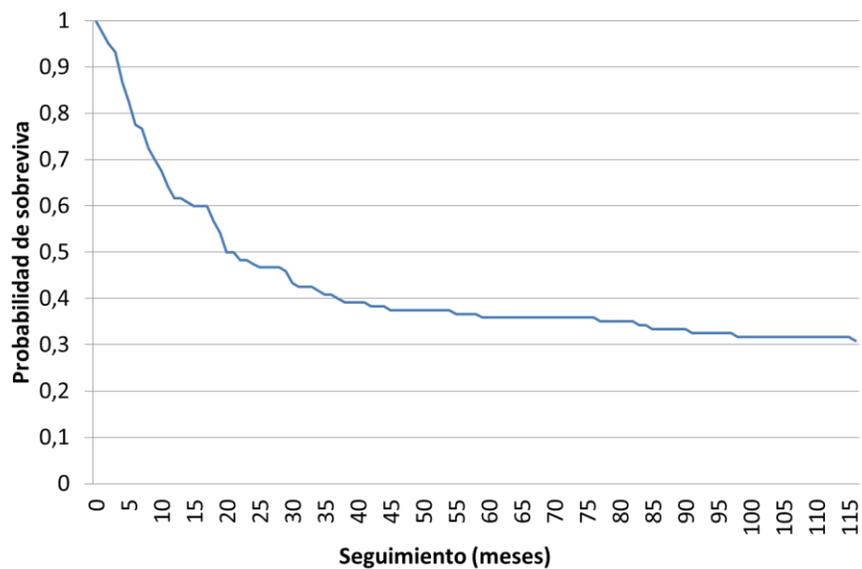
*Total columna

El 64,1% falleció antes de los 5 años, donde tampoco se observan diferencias significativas por sexo ($p>0,05$).

4.2 Curva de sobrevivida global de pacientes con carcinoma oral de células escamosas registrados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012

Como se muestra en la Figura 5, se observa una caída brusca de la sobrevivida en los primeros dos años, luego desciende en forma menos abrupta y tiende a estabilizarse.

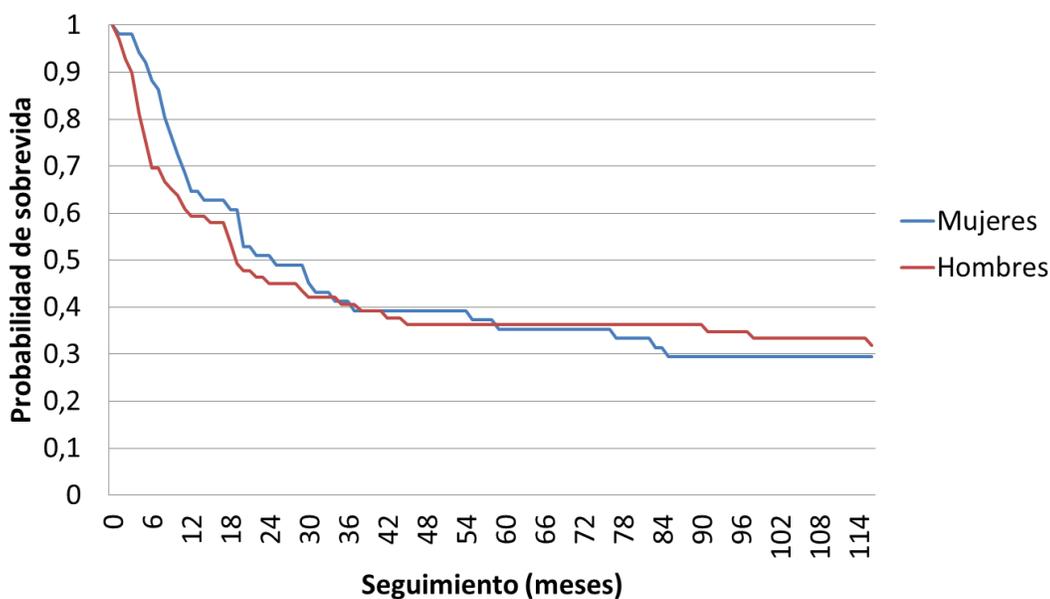
Figura 5. Probabilidad de sobrevivida global en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012



En la figura 6 se muestra la curva de sobrevida global según sexo. Mantiene la tendencia de la sobrevida global, sin presentar diferencias significativas según sexo ($p>0,05$)

La probabilidad de sobrevida para pacientes diagnosticados con COCE tiende a ser menor en hombres, sin embargo se igualan a la probabilidad de sobrevida en mujeres en los 38 meses de seguimiento, para continuar con una probabilidad de sobrevida levemente mayor el resto del tiempo de seguimiento.

Figura 6. Probabilidad de sobrevida en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012, según sexo



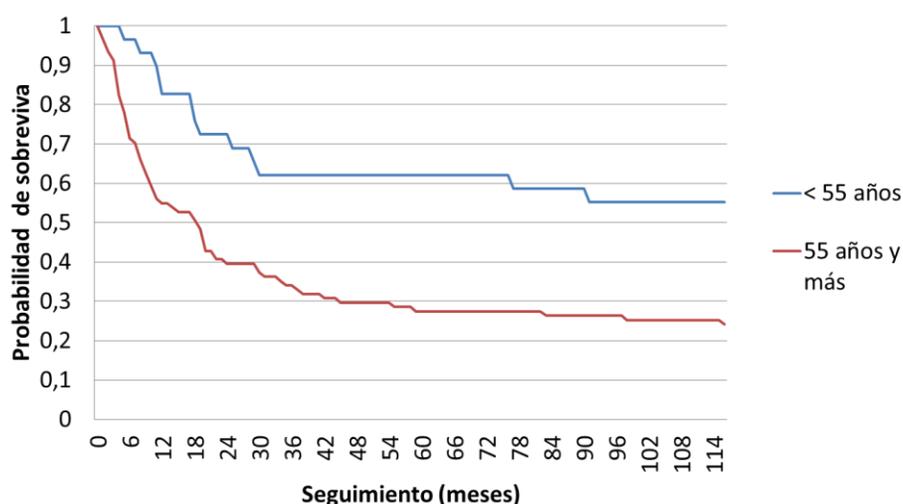
La probabilidad de sobrevida para pacientes diagnosticados con COCE según grupo de edad se muestra en la figura 7 y tabla 11. Se observa una menor sobrevida a 2 años en pacientes diagnosticados con COCE de 55 años y más ($p < 0,05$).

Tabla 11. Porcentaje de pacientes con carcinoma oral de células escamosas registrados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012 que se encuentran vivos a los 2 y 5 años de su diagnóstico según grupo de edad

	< 55 años n (%)	55 años o más n (%)	Total n (%)
Sobrevida < 2 años	8 (27,5)	54 (59,3)*	62 (51,6)
Sobrevida 2 años y más	21 (72,4)	37 (40,6)	58 (48,3)
Sobrevida 5 años y más	18 (62,1)	25 (27,4)*	43 (35,8)
Total	29 (100)	91 (100)	120 (100)

* $p < 0,05$ (Chi^2)

Figura 7. Probabilidad de sobrevida en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012, según grupo de edad



4.3 Causa de muerte registrada en el certificado de defunción del Registro Civil de Chile en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile 2000-2012

El 68,3% (n=82) de los pacientes diagnosticados con COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile en el periodo 2000-2012 se encuentra fallecido al mes de Noviembre 2014, fecha de búsqueda de certificados de defunción. El 79,2% (n=65) de los pacientes fallecidos registra como causa de muerte cáncer oral, como única causa de muerte o asociada a otra causa. De las causas de muerte asociadas al cáncer oral terminal, el 80% (n=24) corresponde a Paro cardiorrespiratorio / Falla multiorgánica / Insuficiencia respiratoria aguda, mientras el 20% (n=6) corresponde a algún proceso séptico. El 14,6% (n=12) registran estas mismas causas de muerte, sin asociarse a cáncer oral. Cuatro pacientes fallecidos registran otras causas de muerte que no guardan relación directa con cáncer oral, estas son cáncer esofágico, pulmonar, tiroideo y síndrome hepatorenal. Por último, un paciente no presentó causa de muerte en el certificado de defunción del Registro Civil de Chile.

Tabla 12. Distribución de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas entre los años 2000-2012 según sexo y causa de muerte registrada en el certificado de defunción.

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Cáncer oral	19 (41,3)	16 (44,4)	35 (42,6)
Cáncer oral asociado a otra causa de muerte	18 (39,1)	12 (33,3)	30 (36,5)
Paro cardiorrespiratorio / Falla multiorgánica / Insuficiencia respiratoria aguda	3 (6,5)	3 (8,3)	6 (7,3)
Shock séptico / sepsis	3 (6,5)	3 (8,3)	6 (7,3)
Otro	2 (4,3)	2 (5,5)	4 (4,8)
Sin registro	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
Total*	46 (100)	36 (100)	82 (100)

*Total columna

4.4 Características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo asociadas a la sobrevida en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012

La asociación del tiempo de sobrevida y características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo, se presentan en la tabla 13. En pacientes que presentan mayor sobrevida la edad promedio es menor y existe una menor proporción de hombres. Predominan los pacientes con lesiones con aspecto clínico de tumoración del tumor primario. No se observan diferencia en cuanto a la localización anatómica de mayor frecuencia. Se observa una menor proporción de pacientes que refieren hábitos activos de consumo de tabaco y alcohol al momento del diagnóstico.

Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) en la sobrevida de pacientes diagnosticados con COCE del grupo de edad de 55 años o más. No se observan otras diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para otras características sociodemográficas, clínicas o factores de riesgo.

Tabla 13. Variables sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012, según tiempo de supervivencia.

	n (%)	
	Sobrevida < 2 años	Sobrevida > 2 años
Grupo edad		
Menos de 55 años	8 (12,9)	21(36,2)
55 años y más	54 (87,1)*	37 (63,8)
Sexo		
Hombre	37 (59,6)	32 (55,1)
Mujer	25 (40,3)	26 (44,8)
Aspecto clínico		
Úlcera	28 (45,1)	19 (32,7)
Tumor	22 (35,4)	31 (53,4)
No consignado	12 (19,3)	8 (13,7)
Localización anatómica		
Lengua	17 (27,4)	16 (27,5)
Encía/reborde	11 (17,7)	9 (15,5)
Mucosa oral	6 (9,6)	6 (10,3)
Huesos maxilares	6 (9,6)	5 (8,6)
Bermellón de labio	3 (4,8)	6 (10,3)
Piso de boca	3 (4,8)	5 (8,6)
Trígono retromolar	4 (6,4)	3 (5,1)
Paladar	3 (4,8)	1 (1,7)
Mandíbula	4 (6,4)	4 (6,9)
Sin información	5 (8,0)	3 (5,1)
Consumo de tabaco		
Fumador	14 (22,5)	11 (18,9)
Ex fumador	2 (3,2)	4 (6,8)
No fumador	15 (24,1)	14 (24,1)
No consignado	31 (50,0)	29 (50)
Consumo de alcohol		
Bebedor	10 (16,1)	4 (6,8)
Ex bebedor	1 (1,6)	0 (0,0)
No bebedor	5 (8,0)	6 (10,3)
No consignado	46 (74,1)	48 (82,7)
Total	62 (100)	58 (100)

*p<0,05

DISCUSIÓN

Este estudio investigó las características sociodemográficas y factores de riesgo asociados a la sobrevida a 2 años en pacientes diagnosticados con COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2000-2012.

Como fortaleza de esta tesis se puede nombrar que es una de las primeras en relacionar factores de riesgo con sobrevida en pacientes diagnosticados con COCE, al incluir la fecha exacta de defunción. Sin embargo, y como se nombró en las limitaciones del estudio, no se cuenta con la información TNM de estos pacientes, por lo que no se pudo realizar un análisis de sobrevida. Otra limitante a considerar es la gran ausencia de información respecto a hábitos de consumo de tabaco y alcohol consignado por lo clínicos al momento del diagnóstico, haciendo imposible cualquier asociación de estos a la sobrevida.

El Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer (RPC) de Chile Quinquenio 2003-2007 estima que en Chile se diagnosticaron 373 casos de cáncer de labios (C00), cavidad oral (C01-08) y faringe (C09-014) (DEIS-MINSAL. 2012). En este mismo periodo de tiempo se diagnosticaron 49 casos de COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, con ubicación de labios y cavidad oral (C00-C08), excluyendo glándulas salivales. Esto corresponde al 13,1% del total de cánceres de labio, cavidad oral y faringe que se estiman diagnosticados en Chile en el periodo 2003-2007. Reportes de incidencia previos y posteriores a este periodo no han sido publicados.

El COCE es tradicionalmente reconocido como una patología de adultos mayores, en la cual el 90% de los pacientes diagnosticados con esta patología corresponde a hombres sobre 45 años. Este estudio muestra que el 93,3% (n=112) de los pacientes diagnosticados con COCE tenían sobre 45 años y el

75,3% (n=91) sobre 55 años. Estos resultados coinciden con la distribución según grupo de edad reportado en otras publicaciones chilenas, que muestran que el 84,4% de los casos en Chile se produjo después de los 45 años, tanto en hombres como en mujeres (Riera et al. 2005; Rojas et al. 2010; Bórquez et al. 2011).

En cuanto a la distribución según sexo, afectó a hombres y mujeres en una razón 1,3:1. Esto último se encuentra bajo lo reportado previamente en Chile (2,3:1). Se ha observado una razón similar en India, donde la incidencia es mucho mayor. Esto puede ser explicado por un aumento progresivo en la morbilidad femenina en las últimas décadas en la población chilena (Riera et al. 2005; More et al. 2013). Por otro lado la tendencia de mayor afección al género masculino se puede explicar por sus mayores hábitos de consumo de tabaco y alcohol, considerados hoy los mayores factores de riesgo para esta patología (Rojas et al. 2010).

Estudios epidemiológicos de los últimos 20 años han mostrado un aumento estable en la incidencia de COCE y carcinoma de células escamosas orofaríngeo, en adultos jóvenes (18-45 años). Los mecanismos etiológicos para este inicio temprano del cáncer aun no son claros (Majchrzak et al. 2014). En esta investigación el 6,6% (n=8) de los pacientes diagnosticados con COCE tenían menos de 45 años. Estudios recientes muestran una incidencia baja en este grupo de edad y mejor pronóstico, para cáncer oral y orofaríngeo, en términos de sobrevida a largo plazo. La mayoría de los estudios coinciden que la incidencia de COCE es 4-6% dependiendo de la edad de corte (Llewellyn et al. 2001; Toner et al. 2009; Udeabor et al. 2012).

A diferencia de los adultos mayores, los pacientes adultos jóvenes no presentan los típicos factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol. Esto último hace sospechar de otras características y agentes potenciales que podrían estar involucrados en su etiología, como factores genéticos inherentes, infecciones virales y factores de riesgo conductuales (Majchrzak et al. 2014).

Se estima que en Chile la tasa de defunciones por cáncer de labio, oral y faríngeo, en la última década (1997-2011) ha aumentado de un 1,0 a 1,4/100.000 habitantes, siendo siempre mayor en hombres (1,7/100.000 habitantes) que en mujeres (0,7/100.000 habitantes). Se puede observar en este mismo periodo que más del 90% de las defunciones ocurren en personas de 45 años o más. La información de morbilidad y mortalidad para cáncer de labio, oral y faringe no se encuentra disponible, ya que Chile no posee un sistema de registro nacional para esta causa (DEIS-MINSAL. 2014).

El Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer (RPC) de Chile Quinquenio 2003-2007, tiene una estimación de incidencia nacional bruta, para cáncer oral y faríngeo, de 3,2/100.000 habitantes en hombres y 1,5/100.000 habitantes en mujeres. Esta información está basada en los RPC de las Regiones de Antofagasta, del Biobío y de Los Ríos. Además se observa que la mayor incidencia estimada se encuentra en la Región de Antofagasta, tanto para hombres como mujeres. En las Regiones de Antofagasta y de Los Ríos se estima mayor incidencia en hombres, sin encontrar diferencias por sexo en la Región del Biobío (MINSAL. 2012)

Si bien en este estudio los pacientes con diagnóstico de COCE residían desde la IV Región de Coquimbo, hasta la XI Región Aysén del General Carlos Ibáñez del Campo, más del 85% de estos residían en la Región Metropolitana de Santiago y VI Región del Libertador Bernardo O'Higgins. La distribución de estos pacientes según su región de residencia no es homogénea; esto debido a que el Servicio de Diagnóstico y Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile corresponden a servicios clínicos docentes de referencia para la zona norte de la ciudad de Santiago.

Respecto al diagnóstico clínico inicial de los pacientes diagnosticados con COCE, casi tres cuartas partes de estos (74%) corresponden a lo menos a una sospecha de una patología de carácter maligno o una lesión potencialmente maligna, interpretados como un acierto diagnóstico. Mientras otro cuarto sospecha lesiones neoplásicas benignas, inflamatorias y reaccionales. Cabe destacar que de estas últimas, el 25% corresponde a úlceras de carácter inespecífico.

En este estudio la localización anatómica más frecuente para el COCE fue lengua, especialmente es el borde lateral, seguido de encía reborde, lo que coincide con lo reportado en la literatura. En Chile se ha reportado como localización anatómica más frecuente para cáncer oral es lengua (39-40%) (Riera et al. 2005; Bórquez et al. 2011) y encía/reborde (20%) (Rojas et al. 2010). Específicamente para COCE la localización anatómica más frecuente reportada es lengua (21,7%) (Ochsenius et al. 2003; Rojas et al. 2010).

Del aspecto clínico del tumor primario en pacientes diagnosticados con COCE, casi la mitad se presentó como un tumor al momento del diagnóstico (44,1%), seguido en frecuencia del aspecto ulcerado (35,8%). Esto da cuenta de un estado de diagnóstico tardío. En el mundo el 50% de los casos de COCE se diagnostican de forma tardía (Van der Waal. 2013), tendencia que se ha visto en Chile, donde el 78,9% son diagnosticados en estadios clínicos avanzados (Bórquez et al. 2011). Se ha demostrado que casi la mitad de los cánceres orales, en todo el mundo, se diagnostican en estadios avanzados III y IV (Warnakulasuriya. 2009).

Se ha observado que la localización anatómica del tumor primario se relaciona con el estadio de diagnóstico, debido tanto a la autopercepción del paciente, como su capacidad de autoexploración. Lengua, labios y mucosa oral son reconocidos como las localizaciones que favorecen el diagnóstico temprano (Gomez et al. 2009). Otro factor a considerar es el retraso del paciente, que corresponde desde que detecta la lesión y consulta a un profesional por primera

vez. Diversos estudios coinciden en que este es el mayor retraso para el diagnóstico de cáncer oral y que se relaciona con un desconocimiento poblacional respecto a esta patología y en parte a las barreras en el sistema de atención de salud que pueden impedir que los pacientes busquen atención médica/odontológica (Van der Waal et al. 2011; Jafari et al. 2013).

Se necesitan mil millones de células tumorales para alcanzar el tamaño de un centímetro cúbico, siendo este el tamaño en que los primeros síntomas pueden ser detectable a la palpación. La mayoría de los cánceres orales se diagnostican en el momento en que ya se han producido signos o síntomas. Es bastante raro diagnosticar el cáncer oral, en especial el COCE, en una etapa asintomática (Van der Waal et al. 2011).

Así, el diagnóstico temprano es clave y más aún, la prevención del cáncer oral a través del cese de los hábitos de consumo de tabaco y alcohol (Messadi 2013; Van der Waal. 2013). Speight et al. sugirió que un examen oral de los individuos de alto riesgo puede ser una estrategia de detección rentable (Speight et al. 2006). Un ensayo clínico indica que la detección visual oral podría limitarse a los individuos de alto riesgo, que sumado a esfuerzos de prevención primaria para reducir el consumo de tabaco y alcohol podrían prevenir al menos 37.000 muertes en la India al año (Sankaranarayanan et al. 2005).

Con esta medida los tratamientos resultarían con una menor morbilidad y, probablemente, en la mayoría de los pacientes con una mejora de tiempo de supervivencia global (Van der Waal et al. 2011).

Recientes herramientas complementarias a la detección visual para el diagnóstico clínico precoz del cáncer oral incluyen, detección visual utilizando azul de toluidina, citología oral utilizando biopsias de pincel, e imágenes de fluorescencia y técnicas basadas en la luz (Brocklehurst et al. 2010; Messadi 2013).

Los resultados de una revisión sistemática reciente sugieren que no existe evidencia suficiente para recomendar la inclusión o exclusión de la detección para el cáncer oral mediante un examen visual en la población general, y además de esto, no existe evidencia sólida para incluir o excluir métodos complementarios de detección. Los datos deben ser complementados por los ensayos controlados aleatorios adicionales para proporcionar el más alto nivel de evidencia para la práctica clínica (Brocklehurst et al. 2010).

Las tendencias de los hábitos de riesgo evaluados en este estudio coinciden con lo reportado en la literatura, tanto para el consumo de tabaco, como para el consumo de alcohol, aunque estos resultados podrían estar sesgados debido a la ausencia de información respecto a ellos. Hay que considerar que individuos con ciertos polimorfismo genéticos en enzimas involucradas en la detoxificación del benzopireno, serían más susceptibles al cáncer oral inducido por el humo del tabaco(Cordero et al. 2010).

Una minoría de los pacientes desarrolla COCE sin el hábito de consumo de tabaco y/o alcohol. Estos pacientes son en su mayoría mujeres, de edad avanzada, donde el COCE se localiza principalmente en la mucosa oral y encía/reborde superior. No se ha observado una mejor sobrevida de estos. Los principales factores de riesgo hipotéticos para este grupo corresponderían a infecciones virales oncogénicas (VPH, Virus Epstein Barr y Virus Herpes Simplex) y deficiencias nutricionales (Jonhson. 2001)

La sobrevida global de los pacientes diagnosticados con COCE en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, se muestra menor a lo reportado en la literatura, tanto nacional como internacional. Se observa una sobrevida menor al 50% a los 2 años (47,1%; n=57) y menor al 40% a los 5 años (35,8%; n=43). En esta tendencia no se observan diferencias significativas según sexo, pero si en el grupo de edad de 55 años y más. No se encontraron otras

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a características clínicas y factores de riesgo. Un estudio nacional de sobrevida para cáncer oral muestra una sobrevida del 56,9% a los 5 años y 46,3% a los 10 años (Bórquez et al. 2011). Esto podría explicarse porque este estudio incluyó todos los tipos histológicos de cáncer oral tratados. Otro estudio de sobrevida muestra una sobrevida global de 58,4% a 5 años para COCE y sugieren que la ubicación de la lesión es un factor importante en el pronóstico de la enfermedad y que una respuesta inmune/inflamatoria adecuada, mejora el pronóstico de sobrevida en pacientes con COCE (Arriagada et al. 2010).

Respecto a la sobrevida presentada en este estudio, se puede decir que el 79,2% de las causas de muerte registradas tienen como causa de muerte cáncer oral, como causa única o asociada a paro cardiorrespiratorio, insuficiencia respiratoria aguda, falla multiorgánica o un proceso séptico.

Múltiples estudios internacionales muestran sobrevidas de cáncer oral mayores o cercanas al 50% a los 5 años, llegando incluso al 83,3% de sobrevida a los 5 años en Australia. En todos estos la sobrevida se ve influenciada por la localización anatómica y estadio clínico de diagnóstico (Hicks et al. 1997; Sessions et al. 2000a, 2002b, 2003c, Chandu et al. 2005; Listl et al. 2013).

Otros tumores malignos han sido evaluados en países latinoamericanos. Para el melanoma oral, si bien posee una prevalencia menor al COCE, se atribuye su pronóstico desfavorable al diagnóstico tardío, junto al hábito de consumo de tabaco y alcohol. Coincide además la segunda ubicación anatómica más frecuente para ambos estudios (encía/reborde) y el grupo de edad afectado con mayor frecuencia (más de 45 años). Sin embargo un estudio que evaluó la sobrevida global del linfoma oral encontró un 38% a los 2 años y 26% a los 5 años; en estadios clínicos avanzados (III y IV) (Guevara et al. 2012a; 2013b). Resultados similares a los presentados en este estudio.

Los resultados de estos estudios sugieren que se requiere un diagnóstico temprano del cáncer oral para mejorar el pronóstico de los pacientes y su sobrevivencia. Desde el año 2007 entre las garantías AUGE-GES del programa de tratamiento odontológico "Salud Oral Integral del Adulto de 60 Años", surge junto a una serie de programas de atención médica con garantías explícitas para los adultos mayores en Chile. Sin embargo, como estrategia para mejorar la salud bucal de los adultos mayores chilenos resulta insuficiente. Su principal limitación radica en que sólo otorga garantías de atención para las personas esta edad específica de 60 años, y al no incluir a los individuos de 61 años o más, deja sin cobertura a personas de más edad que incluso pueden tener un mayor daño en su salud bucal o una mayor dificultad para acceder a la atención, como por ejemplo, los individuos institucionalizados, hospitalizados o postrados cuidados en sus domicilios (Espinoza. 2011).

Las políticas públicas odontológicas debieran incluir un ítem exclusivo para el examen de lesiones orales potencialmente malignas o malignas, en sujetos de mayor riesgo a desarrollar cáncer oral.

CONCLUSIONES

Los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas son principalmente hombres sobre 45 años.

La edad promedio de diagnóstico fue mayor en mujeres que hombres

Los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas residen principalmente en la Región Metropolitana de Santiago y VI Región del Libertador Bernardo O'Higgins.

Los tumores primarios de pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas se presentan mayoritariamente en lengua (27%), y con aspecto clínico de tumoración (44,1%).

En su mayoría los odontólogos tratantes sospecharon de una patología maligna al momento de tomar la biopsia de los pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas

La información respecto a los hábitos de consumo de tabaco y alcohol no se encontró consignada en su mayoría, sin embargo de la información consignada se encontraron estos principalmente en hombres, en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas.

La sobrevida de pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas es menor al 50% a los 2 años y menor al 36% a los 5 años.

El 68,3% de los pacientes falleció a Noviembre de 2014. El 79,2% de las causas de muerte de estos correspondió a cáncer oral.

La sobrevida a 2 años en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas es significativamente menor en el grupo de edad de 55 años y más.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akhter, M., S. Hossain, Q. B. Rahman and M. R. Molla (2011). A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 15: 168-176.

Allen, C. T., J. S. Lewis, Jr., S. K. El-Mofty, B. H. Haughey and B. Nussenbaum (2010). "Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications." *Laryngoscope* 120(9): 1756-1772.

Andrade, F. P., J. L. Antunes and M. D. Durazzo (2006). "Evaluation of the quality of life of patients with oral cancer in Brazil." *Braz Oral Res* 20(4): 290-296.

Ang, K. K., J. Harris, R. Wheeler, R. Weber, D. I. Rosenthal, P. F. Nguyen-Tan, W. H. Westra, C. H. Chung, R. C. Jordan, C. Lu, H. Kim, R. Axelrod, C. C. Silverman, K. P. Redmond and M. L. Gillison (2010). "Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer." *N Engl J Med* 363(1): 24-35.

Arriagada C, O., B. Venegas R, M. Cantín L, D. Zavando M, C. Manterola D And I. Suazo G (2010). "Rol de las características clínicas e histológicas como factores pronósticos para la sobrevida en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral." *Rev Chil Cir* 62(5): 441-448.

Beder Ribeiro, C. M., I. Ferrer, A. B. Santos de Farias, D. D. Fonseca, I. H. Morais Silva, L. A. Monteiro Gueiros, A. T. Carvalho, S. R. Porter and J. C. Leao (2013). "Oral and genital HPV genotypic concordance between sexual partners." *Clin Oral Investig.*

Brocklehurst, P., O. Kujan, A. M. Glenny, R. Oliver, P. Sloan, G. Ogden and S. Shepherd (2010). "Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer." *Cochrane Database Syst Rev*(11): Cd004150.

Bórquez M, P., F. Capdeville F, A. Madrid M, M. Veloso O And M. Cárcamo P (2011). "Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer." *Revista chilena de cirugía* 63(4): 351-355.

Carvalho, A. L., M. K. Ikeda, J. Magrin and L. P. Kowalski (2004). Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol. England.* 40: 71-76.

Champagne, B. M., E. M. Sebrie, H. Schargrotsky, P. Pramparo, C. Boissonnet and E. Wilson (2010). Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. *Tob Control. England.* 19: 457-462.

Chandu, A., G. Adams and A. C. Smith (2005). "Factors affecting survival in patients with oral cancer: an Australian perspective." *Int J Oral Maxillofac Surg* 34(5): 514-520.

Chen, R. J., L. W. Chang, P. Lin and Y. J. Wang (2011). "Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview." *J Oncol* 2011: 654931.

Conway, D. I., M. Petticrew, H. Marlborough, J. Berthiller, M. Hashibe and L. M. Macpherson (2008). "Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies." *Int J Cancer* 122(12): 2811-2819.

Cordero, K., I. Espinoza, D. Caceres, A. Roco, C. Miranda, V. Squicciarini, P. Santander, K. Lee, I. Saavedra and L. Quinones (2010). "Oral cancer susceptibility associated with the CYP1A1 and GSTM1 genotypes in Chilean individuals." *Oncol Lett* 1(3): 549-553.

Coussens, L. M. and Z. Werb (2002). "Inflammation and cancer." *Nature* 420(6917): 860-867.

D'Souza, G. and A. Dempsey (2011). "The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine." *Prev Med* 53(Suppl 1): S5-S11.

DEIS-MINSAL. (2014). "Series y Graficos de Mortalidad." from <http://www.deis.cl/?p=2543>.

Doshi, N. P., S. A. Shah, K. B. Patel and M. F. Jhabuawala (2011). "Histological grading of oral cancer: a comparison of different systems and their relation to lymph node metastasis." *National Journal of Community Medicine* 2(1).

Dragomir, L. P., C. Simionescu, C. Margaritescu, A. Stepan, I. M. Dragomir and M. R. Popescu (2012). "P53, p16 and Ki67 immunoexpression in oral squamous carcinomas." *Rom J Morphol Embryol* 53(1): 89-93.

Durr, M. L., A. van Zante, D. Li, E. J. Kezirian and S. J. Wang (2013). Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Never-Smokers: Analysis of Clinicopathologic Characteristics and Survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*.

Erazo, M., V. Iglesias, A. Droppelmann, M. Acuna, A. Peruga, P. N. Breyse and A. Navas-Acien (2010). Secondhand tobacco smoke in bars and restaurants in Santiago, Chile: evaluation of partial smoking ban legislation in public places. *Tob Control*. England. 19: 469-474.

Espinoza Santander, I. and h. Universidad de Chile (2011). "Bioética y asignación de recursos para la atención odontológica del adulto mayor en Chile." *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 4(2): 80-82.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman and F. Bray (2014). "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." *Int J Cancer*.

Gallegos-Villanueva, M., E. Chimenos-Küstner, J. López-López and X. Roselló-Llabrés (2007). "Cancerización de campo: revisión del concepto." *Avances en Odontoestomatología* 23(1): 35-44.

Gillison, M. L., G. D'Souza, W. Westra, E. Sugar, W. Xiao, S. Begum and R. Viscidi (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst. United States*. 100: 407-420.

Gomez, I., J. Seoane, P. Varela-Centelles, P. Diz and B. Takkouche (2009). "Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis." *Eur J Oral Sci* 117(5): 541-546.

Greene, F. L. (2004). "TNM: our language of cancer." *CA Cancer J Clin* 54(3): 129-130.

Guevara-Canales, J. O., M. M. Gutierrez-Morales, S. J. Sacsquispe-Contreras, J. Sanchez-Lihon and R. Morales-Vadillo (2012). "Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population." *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17(2): e206-211.

Guevara-Canales, J. O., R. Morales-Vadillo, S. J. Sacsquispe-Contreras, C. Barrionuevo-Cornejo, J. Montes-Gil, C. E. Cava-Vergiu, F. A. Soares, H. D. Chaves-Netto and M. D. Chaves (2013). "Malignant lymphoma of the oral cavity and the maxillofacial region: overall survival prognostic factors." *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18(4): e619-626.

Heck, J. E., J. Berthiller, S. Vaccarella, D. M. Winn, E. M. Smith, O. Shan'gina, S. M. Schwartz, M. P. Purdue, A. Pilarska, J. Eluf-Neto, A. Menezes, M. D. McClean, E. Matos, S. Koifman, K. T. Kelsey, R. Herrero, R. B. Hayes, S. Franceschi, V. Wunsch-Filho, L. Fernandez, A. W. Daudt, M. P. Curado, C. Chen, X. Castellsague, G. Ferro, P. Brennan, P. Boffetta and M. Hashibe (2010). Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol. England.* 39: 166-181.

Hennessey, P. T., W. H. Westra and J. A. Califano (2009). "Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications." *J Dent Res* 88(4): 300-306.

Hicks, W. L., Jr., T. R. Loree, R. I. Garcia, S. Maamoun, D. Marshall, J. B. Orner, V. Y. Bakamjian and D. P. Shedd (1997). "Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review." *Head Neck* 19(5): 400-405.

Hubert Low, T. H., K. Gao, M. Elliott and J. R. Clark (2013). "Tumor classification for early oral cancer: Re-evaluate the current TNM classification." *Head Neck*.

IARC. (2014). "IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risk On Humans." from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.

IARC, W. H. O. (2005). "World Health Organization Classification of Tumours." from <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/index.php>.

IARC (2014). "Cancer Survival Statistics Overview - Surveillance Research Program." from <http://surveillance.cancer.gov/survival/>.

Jafari, A., S. Najafi, F. Moradi, M. Kharazifard and M. Khami (2013). "Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer." *J Dent (Shiraz)* 14(3): 146-150.

Johnson N (2001). Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 2001 Apr;65(4):328-39.

Kademani, D. (2007). "Oral cancer." *Mayo Clin Proc* 82(7): 878-887.

Klein, C. A. (2008). Cancer. The metastasis cascade. *Science.* United States. 321: 1785-1787.

Kohler, H. F. and L. P. Kowalski (2012). "Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients." *Braz J Otorhinolaryngol* 78(6): 15-20.

Kreimer, A. R., G. Randi, R. Herrero, X. Castellsague, C. La Vecchia and S. Franceschi (2006). "Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study." *Int J Cancer* 118(9): 2293-2297.

Lambert, R., C. Sauvaget, M. de Camargo Cancela and R. Sankaranarayanan (2011). "Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23(8): 633-641.

Lassen, P. (2010). The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol.* Ireland, 2010 Elsevier Ireland Ltd. 95: 371-380.

Listl, S., L. Jansen, A. Stenzinger, K. Freier, K. Emrich, B. Holleccek, A. Katalinic, A. Gondos and H. Brenner (2013). Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One.* United States. 8: e53415.

Llewellyn, C. D., N. W. Johnson and K. A. Warnakulasuriya (2001). "Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive

literature review." *Oral Oncol* 37(5): 401-418.

Lopes, C. F., B. B. de Angelis, H. M. Prudente, B. V. de Souza, S. V. Cardoso and R. I. de Azambuja Ribeiro (2012). Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: recent advances and challenges. *Arch Oral Biol*. England, 2012 Elsevier Ltd. 57: 1026-1033.

Majchrzak, E., B. Szybiak, A. Wegner, P. Pienkowski, J. Pazdrowski, L. Luczewski, M. Sowka, P. Golusinski, J. Malicki and W. Golusinski (2014). "Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature." *Radiol Oncol* 48(1): 1-10.

Marron, M., P. Boffetta, Z. F. Zhang, D. Zaridze, V. Wunsch-Filho, D. M. Winn, Q. Wei, R. Talamini, N. Szeszenia-Dabrowska, E. M. Sturgis, E. Smith, S. M. Schwartz, P. Rudnai, M. P. Purdue, A. F. Olshan, J. Eluf-Neto, J. Muscat, H. Morgenstern, A. Menezes, M. McClean, E. Matos, I. N. Mates, J. Lissowska, F. Levi, P. Lazarus, C. La Vecchia, S. Koifman, K. Kelsey, R. Herrero, R. B. Hayes, S. Franceschi, L. Fernandez, E. Fabianova, A. W. Daudt, L. Dal Maso, M. P. Curado, G. Cadoni, C. Chen, X. Castellsague, S. Boccia, S. Benhamou, G. Ferro, J. Berthiller, P. Brennan, H. Moller and M. Hashibe (2010). "Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk." *Int J Epidemiol* 39(1): 182-196.

Messadi, D. V. (2013). "Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions." *Int J Oral Sci* 5(2): 59-65.

Miller, C. S. and B. M. Johnstone (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. United States. 91: 622-635.

MINSAL. Diaz N, G. J., Jofré A, Moya J, Umaña M, Vallebuona C, Vicuña P. (2012). "Primer Informe de Registros poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003-2007." from <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/>.

MINSAL (2010). "Encuesta nacional de salud 2009-2010. Chile."

More, Y. and A. K. D'Cruz (2013). "Oral cancer: review of current management strategies." *Natl Med J India* 26(3): 152-158.

Neville Brad, D. D. D., Allen Carl M., Bouquot Jerry. (2008). *Oral & maxillofacial pathology* (3rd Ed.)

Neville, B. W. and T. A. Day (2002). "Oral cancer and precancerous lesions." *CA Cancer J Clin* 52(4): 195-215.

Ochsenius R, G., C. Universidad de Chile, A. Ormeño Q, C. Universidad de Chile, L. Godoy R, C. Universidad de Chile, R. Rojas and C. Universidad de Chile (2003). "Estudio retrospectivo de 232 casos de cáncer y precáncer de labio en pacientes chilenos: Correlación clínico-histológica." *Rev. méd. Chile* 131(1): 60-66.

Pavia, M., C. Pileggi, C. G. Nobile and I. F. Angelillo (2006). "Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies." *Am J Clin Nutr* 83(5): 1126-1134.

Pendyala, G., S. Joshi, S. Chaudhari and D. Gandhage (2013). "Links demystified: Periodontitis and cancer." *Dent Res J (Isfahan)* 10(6): 704-712.

Perez-Sayans, M., J. M. Suarez-Penaranda, M. Herranz-Carnero, P. Gayoso-Diz, F. Barros-Angueira, J. M. Gandara-Rey and A. Garcia-Garcia (2012). "The role of the adenomatous polyposis coli (APC) in oral squamous cell carcinoma." *Oral*

Oncol 48(1): 56-60.

Piazza, C., N. Montalto, A. Paderno, V. Taglietti and P. Nicolai (2014). "Is it time to incorporate 'depth of infiltration' in the T staging of oral tongue and floor of mouth cancer?" *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 22(2): 81-89.

Rajesh, K. S., D. Thomas, S. Hegde and M. S. Kumar (2013). "Poor periodontal health: A cancer risk?" *J Indian Soc Periodontol* 17(6): 706-710.

Reuther, T., N. K. Posselt, J. Rabbels and A. C. Kubler (2006). "[Oral squamous cell carcinoma Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy]." *Mund Kiefer Gesichtschir* 10(1): 18-29.

Riera S, P. and B. Martínez R (2005). "Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile." *Revista médica de Chile* 133(5): 555-563.

Rojas-Alcayaga, G. G., R. R. Brignardello, I. I. Espinoza, M. E. M. Franco, N. N. Lobos and A. V. A. Ortega-Pinto (2010). "Oral malignant tumours: a report on 728 cases in Chile."

Sanchez, M. J., C. Martinez, A. Nieto, X. Castellsague, M. J. Quintana, F. X. Bosch, N. Munoz, R. Herrero and S. Franceschi (2003). "Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns." *Eur J Cancer Prev* 12(1): 49-56.

Sankaranarayanan, R., E. Masuyer, R. Swaminathan, J. Ferlay and S. Whelan (1998). "Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis." *Anticancer Res* 18(6b): 4779-4786.

Sankaranarayanan, R., K. Ramadas, G. Thomas, R. Muwonge, S. Thara, B. Mathew and B. Rajan (2005). "Effect of screening on oral cancer mortality in

Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial." *Lancet* 365(9475): 1927-1933.

Sano, D. and J. N. Myers (2007). "Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue." *Cancer Metastasis Rev* 26(3-4): 645-662.

Scully, C. and J. Bagan (2009). "Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications." *Oral Dis* 15(6): 388-399.

Sessions, D. G., J. Lenox, G. J. Spector, C. Chao and O. A. Chaudry (2003). "Analysis of treatment results for base of tongue cancer." *Laryngoscope* 113(7): 1252-1261.

Sessions, D. G., G. J. Spector, J. Lenox, B. Haughey, C. Chao and J. Marks (2002). "Analysis of treatment results for oral tongue cancer." *Laryngoscope* 112(4): 616-625.

Sessions, D. G., G. J. Spector, J. Lenox, S. Parriott, B. Haughey, C. Chao, J. Marks and C. Perez (2000). "Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer." *Laryngoscope* 110(10 Pt 1): 1764-1772.

Sher, D. J., V. Thotakura, T. A. Balboni, C. M. Norris, Jr., R. I. Haddad, M. R. Posner, J. Lorch, L. A. Goguen, D. J. Annino and R. B. Tishler (2011). Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. United States, 2011 Elsevier Inc. 81: e215-222.

Slootweg, P. J., G. J. Hordijk, Y. Schade, R. J. van Es and R. Koole (2002). "Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology." *Oral Oncol* 38(5): 500-503.

Speight, P. M., S. Palmer, D. R. Moles, M. C. Downer, D. H. Smith, M. Henriksson and F. Augustovski (2006). "The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care." *Health Technol Assess* 10(14): 1-144, iii-iv.

Swann, J. B. and M. J. Smyth (2007). "Immune surveillance of tumors." *J Clin Invest* 117(5): 1137-1146.

Toner, M. and E. M. O'Regan (2009). "Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1." *Head Neck Pathol* 3(3): 246-248.

Udeabor, S. E., M. Rana, G. Wegener, N. C. Gellrich and A. M. Eckardt (2012). "Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis." *Head Neck Oncol* 4: 28.

Van der Waal, I. (2013). Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 18: e33-37.

Van der Waal, I., R. de Bree, R. Brakenhoff and J. W. Coebergh (2011). "Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?" *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16(3): e300-305.

Vargas-Ferreira, F., F. Nedel, A. Etges, A. P. Gomes, C. Furuse and S. B. Tarquinio (2012). "Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach." *Braz Dent J* 23(5): 586-590.

Warnakulasuriya, S. (2009). "Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer." *Oral Oncol* 45(4-5): 309-316.

Wolff, K. D., M. Follmann and A. Nast (2012). "The diagnosis and treatment of oral

cavity cancer." *Dtsch Arztebl Int* 109(48): 829-835.

Woolgar, J. A., S. Rogers, C. R. West, R. D. Errington, J. S. Brown and E. D. Vaughan (1999). Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol. England.* 35: 257-265.

Wünsch-Filho, V. and E. A. de Camargo (2001). "The burden of mouth cancer in Latin America and the Caribbean: Epidemiologic issues." *Seminars in Oncology* 28(2): 158-168.

Zur Hausen, H. (2009). "Human papillomavirus & cervical cancer." *Indian J Med Res* 130(3): 209.

ANEXOS

1. Aprobación comité de ética Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Aprobación comité de ética Facultad de Odontología, Universidad de Chile.
3. Autorización para utilización de datos de biopsias recibidas en Servicio de Anatomía Patología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, desde año 2010.
4. Ficha de solicitud de examen histopatológico del Servicio de Anatomía Patología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

ANEXO N°1



UNIVERSIDAD DE CHILE-FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

1/2



ACTA DE APROBACIÓN
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SERES HUMANOS

Con fecha 23 de agosto de 2011, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Presidente
Sra. Marianne Gaudlitz H., Enfermera, Mg. Humanidades, Vicepresidente
Dr. Hugo Amigo C., Ph. D., Especialista en Salud Pública
Dr. Leandro Biagini A., Médico Internista
Dra. Lucía Cifuentes O., Médico Genetista
Sra. Nina Horwitz C., Sociólogo, Mg. Bioética
Dra. María Eugenia Pinto C., Médico Infectólogo
Sra. Claudia Marshall F., Representante de la comunidad

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **"FUNCIÓN DE LAS ONCOPROTEÍNAS E6 Y E7 DE HPV-16 EN CARCINOGENESIS ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO: INTERACCIÓN ENTRE COMPONENTES DEL HUMO DEL CIGARRILLO Y LAS ONCOPROTEÍNAS E6 Y E7 DE HPV-16 EN CÉLULAS EPITELIALES ORALES Y BRONQUIALES Y ESPECÍMENES CLÍNICOS"** y cuyo investigador responsable es el **Dr. Francisco Aguayo G.**, quien desempeña funciones en el **Programa Disciplinario de Microbiología, ICBM, Universidad de Chile.**

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- *Proyecto de investigación in extenso*
- *Consentimiento informado*
- *CV del investigador responsable y de los Co-investigadores*
- *Carta de aceptación de las autoridades de la institución en que se realizará el estudio*
- *Carta compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado éste.*

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

Teléfono: 9786923 Fax: 9786189 Email: ceiha@med.uchile.cl



UNIVERSIDAD DE CHILE-FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



2/2

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

26 Ago. 2011

- a) Carácter de la población estudiada:
 - 1) Pacientes con indicación de extracción de 3er molar.
 - 2) Muestras de biopsia pulmonar fijadas en formalina de pacientes con cáncer pulmonar (n=250).
 - 3) Muestras de cáncer oral prospectivas n=40 + 90 muestras retrospectivos (65 de fumador y 65 de no fumador).
- b) Utilidad del Proyecto: Útil para el conocimiento de interacciones entre humo de tabaco y VPH.
- c) Riesgos y Beneficios: - No tiene beneficio directo para los participantes, - Riesgo no mayor que la intervención que por indicación odontológicamente está siendo sometido (biopsia oral, extracción 3er molar).
- d) Protección de los participantes: El Consentimiento Informado asegura la confidencialidad del manejo de la información.
- e) Notificación oportuna de reacciones adversas: El proyecto no implica la evaluación de terapias ni procedimientos.
- f) El investigador responsable se ha comprometido a entregar los resultados del estudio a este Comité al finalizar el proyecto.

Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión corregida del 25 de agosto de 2011, que se adjunta firmado, fechado y timbrado por el CEISH.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Santiago, 26 de agosto de 2011.



Sra. Marianne Gaudlitz H.
Vicepresidenta
Comité de Ética en Investigación
en Seres Humanos

MGH/mva.
c.c.: Archivo Proy. 071-2011

Teléfono: 9786923 Fax: 9786189 Email: ceiha@med.uchile.cl

ANEXO N°2



29/08/2011

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ACTA N°: 2011/10

1. **Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2011/12.**
2. **Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:**

Prof. Dr. Juan Cortés A
Presidente CE

Prof. Dra. M^a Angélica Torres V.
Secretaria CE

Dra. Macarena Miranda
Miembro permanente del CE

Dr. Alejandro Escobar
Miembro permanente del CE

3. **Fecha d Aprobación: 29/08/2011**
 1. **Título completo del proyecto:** "Role of HPV-16 E6 and E7 oncoproteins in tobacco-smoke associated carcinogenesis: Interaction between cigarette smoke components (CSC) and HPV16 E6/E7 oncoproteins in oral and bronchial epithelial cells and clinical specimens" Proyecto Fondecyt Regular 2012 N°1120248
 4. **Investigador responsable:** Dr. Francisco Aguayo González Univ. De Chile. Fac. de Medicina. División Cs. Medicas Norte Unidad Virología
 5. **Institución:** Universidad de Chile
 6. **Documentación Revisada:**
 - CV del investigador principal y de los Colinvestigadores
 - Protocolo de recolección de las muestras y manejo de Biopsias por parte del Biobanco involucrado.
 - Formulario de Consentimiento Informado (CI) en español para pacientes mayores de 18 años donadores de muestras de carcinomas del Proyecto "ROLE OF HPV-16 E6 AND E7 ONCOPROTEINS IN TOBACCO-SMOKE ASSOCIATED CARCINOGENESIS: INTERACTION BETWEEN CIGARETTE SMOKE COMPONENTS (CSC) AND HPV16 E6/E7 ONCOPROTEINS IN ORAL AND BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS AND CLINICAL SPECIMENS" Proyecto Fondecyt Regular 2012 N°1120248.



29/08/2011

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

7. **Carácter de la población:** Estudio *in vitro* con células epiteliales a partir de explantes de tejido "sano" y con líneas celulares comercializadas, y estudio sobre biopsias, almacenadas en biobanco o por realizar, de lesiones cancerígenas de pulmón y de mucosa oral de pacientes mayores de 18 años.

8. **Fundamentación de la aprobación:**

La cavidad oral, orofaringe y epitelio bronquial son susceptibles a la infección por HPV y a la exposición al humo del tabaco. El virus papiloma humano (HPV) presenta un exclusivo tropismo epitelial y particularmente el genotipo HPV16 es el de alto riesgo siendo el agente causal del cáncer cérvico-uterino (CUC) y se ha sugerido también como agente causal de tumores de cabeza y cuello y de cáncer pulmonar. Por otra parte, el hábito tabáquico, altamente prevalente en Chile, y la exposición al humo del tabaco está directamente relacionada con la alteración en vías de señalización relacionadas con el control de la proliferación y alteraciones epigenéticas en células epiteliales. Algunos estudios han reportado que en epitelios expuestos a HPV de alto riesgo y a humo del tabaco, se produce una interacción que conduce a progresión a malignidad de las lesiones, pero los mecanismos y consecuencias involucradas en esta interacción no son claros aún. Estudios previos de estos investigadores respecto al tema (Fondecyt previo N°11080198), han concluido que células epiteliales pulmonares son susceptibles para una potencial cooperación entre las oncoproteínas E6 y E7 de HPV16 y humo del tabaco. La propuesta de los investigadores para este proyecto representa un paso adicional para el estudio de las oncoproteínas E6 y E7 de HPV16 y sus interacciones en cáncer extragenital, específicamente en células epiteliales orales y bronquiales para incrementar el conocimiento de una potencial cooperación entre estos dos reconocidos e importantes agentes carcinogénicos. Los investigadores tienen vasta experiencia en el tema y estos resultados podrían tener además impacto en el protocolo de tratamiento de estos cánceres.

Los investigadores tomarán muestras de tejidos de mucosa oral sanos durante procesos de exodoncia de terceros molares para lo cual cuentan con un CI que toma el cirujano al momento de la realización del acto quirúrgico. También trabajarán con muestras a partir de biopsias que serán tomadas de nuevas lesiones cancerígenas o de biopsias almacenadas en el Biobanco del Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Este comité ha revisado los protocolos y ha considerado que los procedimientos de toma de biopsia, siendo parte del diagnóstico necesario para las lesiones en cuestión y realizado por un equipo médico odontológico idóneo, no constituyen riesgo para los pacientes.



29/08/2011

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

La entrega de parte de su biopsia para este estudio contempla un proceso de consentimiento informado que asegura la libertad para participar y la confidencialidad de todos los datos. El Director del Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile ha mostrado su compromiso para resguardar la confidencialidad que requieren las muestras almacenadas para su uso en investigación.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Aprueba el estudio: "ROLE OF HPV-16 E6 AND E7 ONCOPROTEINS IN TOBACCO-SMOKE ASSOCIATED CARCINOGENESIS: INTERACTION BETWEEN CIGARETTE SMOKE COMPONENTS (CSC) AND HPV16 E6/E7 ONCOPROTEINS IN ORAL AND BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS AND CLINICAL SPECIMENS" Proyecto Fondecyt Regular 2012 N°1120248, bajo la supervisión del Dr. Francisco Aguayo González, como Investigador Principal.

Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si fuera necesario, el formulario de CI ha sido aprobado por el CEC de la Facultad de Medicina, por lo cual este Comité respeta su firma y timbre en esos documentos. Este comité además se encuentra a la espera de las cartas de acuerdo de colaboración de los Directores de los centros donde se tomarán las biopsias, las cuales al momento de la emisión de esta acta aún están en proceso de tramitación. Este comité hará llegar al Comité Asesor de Fondecyt estos documentos una vez recibidos.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Juan Cortés', is written over a faint circular stamp.

Dr. Juan Cortés
Presidente del CE



C.c.: Investigador Principal. Y Secretaria

ANEXO N°3

Santiago, 4 de agosto de 2014.

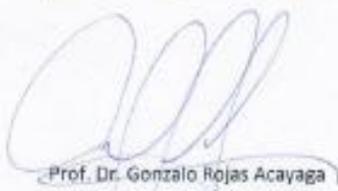
Prof.Dra. Iris Espinoza S.
Departamento de Patología
Facultad de Odontología
Universidad de Chile
Presente

Por la presente y junto con saludarla, comunico a Ud. que respecto a la solicitud para que el alumno testista de la carrera de Odontología, Stefano Maraboli, quien se encuentra bajo su tutoría, pueda revisar las fichas de los casos diagnosticados como Carcinoma Oral de Células Escamosas (o en su defecto con otra nomenclatura pero referente a la misma patología), el suscrito autoriza que el citado alumno y sus tutores puedan acceder y recopilar datos de las fichas clínicas correspondientes a los casos ingresados desde el año 2010 en adelante.

No obstante la autorización, ruego a Ud. mantener la privacidad de los datos y en ningún caso identificar a los pacientes con sus datos personales en la difusión de la investigación.

Además con la presente confirmo que con anterioridad a la creación del Biobanco de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entregué al estudiante Stefano Maraboli la información de datos clínicos de las biopsias con el diagnóstico de Carcinoma Escamoso durante la revisión de los antecedentes y comienzos de ejecución del Proyecto FONDECYT N°1120248: Role of HPV-16 and E7 oncoproteins in tobacco-smoke associated carcinogenesis: Interaction between cigarette smoke components (CSC) and HPV 16 E6/E7 oncoproteins in oral and bronchial epithelial cells and clinical specimens (Investigador Responsable Dr. Francisco Aguayo), a la cual está adscrita este proyecto de tesis. El Proyecto de Investigación mencionado tiene Aprobación de Comité de Bioética y se solicitó al estudiante y tutores la mantención de la confidencialidad de los datos de los pacientes, y el uso exclusivo para esta Investigación.

Sin otro particular, se despide atentamente



Prof. Dr. Gonzalo Rojas Acayaga
Jefe Servicio de Anatomía Patológica
Facultad de Odontología-Universidad de Chile

ANEXO N°4



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Odontología
SERVICIO DE BIOPSIAS

SOLICITUD DE EXAMEN HISTOPATOLÓGICO
Edificio COLIN Olivos 943 Fono 678 1802 - 678 1808 Fax 6781801
e-mail:biopsias@odontologia.uchile.cl

N°

Fecha de Recepción
(Uso exclusivo de la Facultad)

Tiene Biopsia Anterior Si No

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

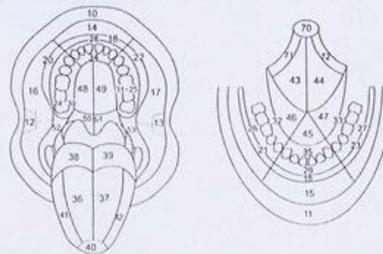
Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____ Nombres _____
R.U.T.: _____ Fecha de Nac. Edad _____ Sexo F M
Actividad _____ Dirección _____ Fono Casa _____ Fono Oficina _____

RESUMEN DE ANTECEDENTES CLINICOS

Historia de la Lesión, Sintomatología Asociada, Antecedentes Sistémicos, Tiempo de Evolución, etc.

Mucosa Oral

Fumador Cuántos
Inmunodeprimido por VIH
Inmunodeprimido no VIH
Leucoplasia Vesícula
Entropiasia Úlcera
Tumor Lesión Liqueñoide
Otras

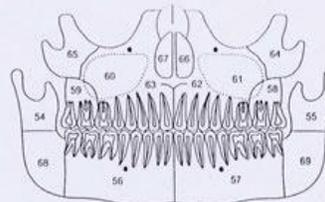


Glándulas Salivales

Menores Marque el diagrama
Mayores Cuál _____
Tumor
S. de Sjögren

Huesos Maxilares

Lesión única Múltiple
Radiolúcida Radiopaca Mixta
Hallazgo Rx
Abombamiento
Exteriorización



Piel Peribucal

Pigmentada Úlcera
Erosiva Tumor
Exposición al sol
Recurrente



Material Remitido

Tejido Fijado (Biopsia) Bloque de Parafina Fotos Clínicas (*) Otros
Frotis Citológico Preparación Histológica Radiografía (*) (*) Puede enviarse por e-mail
biopsias@odontologia.uchile.cl

DIAGNÓSTICO CLINICO

1.- _____ 2.- _____ 3.- _____

Datos del Remitente

Solicitado por Dr. (a): _____
Dirección: _____
Fono: _____ E-mail: _____ Fecha:

USO DE REGISTRO

DX. HG. _____
CIE- AO. _____

CONSIDERE ESTAS SUGERENCIAS

INSTITUTO DE REFERENCIA DE PATOLOGIA ORAL

El Servicio de biopsias es una de las fuentes que alimentan al Registro de Patología Oral dependiente del Instituto de Referencia de Patología Oral cuya misión es registrar la información de las características epidemiológicas de todas las lesiones Bucomaxilo Faciales, reuniendo información clínica, radiográfica e histológica.

Debe tenerse presente además que el patólogo la mayoría de las veces debe correlacionar su diagnóstico con los hallazgos radiográficos y clínicos.

Por lo tanto es importante que Ud. complete la información solicitada en la ficha y en lo posible adjunte fotos clínicas y/o radiografías que también se pueden mandar vía correo electrónico a:

biopsias@odontologia.uchile.cl

FIJACION, CUIDADOS Y ENVIOS DE UNA BIOPSIA

Fije la biopsia inmediatamente después de su exéresis.

El fijador más corriente es la Formalina al 10%

El recipiente debe ser suficientemente amplio y de boca ancha para contener la muestra unas ocho veces el volumen de esta.

El recipiente debe estar bien sellado.

El recipiente debe estar etiquetado, indicando el nombre del paciente y el del solicitante.

Si Ud. desea técnicas inmunohistoquímicas, o de otro tipo debe consultar con el laboratorio previa a su biopsia para que use el fijador más adecuado (formalina al 10% tamponada) y debe hacerla llegar antes de 24 hrs. después de la toma.

CITOLOGIA EXFOLIATIVA

Tinción Papanicolau para estudio Morfológico celular.

- Limpiar la superficie de la lesión; si es posible con mucolítico (ácido acético al 1%)
- Raspar vigorosamente la lesión con espátula de madera.
- Esparcir sobre un portaobjeto el material obtenido.
- Fijar en fijador para-citología (también puede usarse laca de pelo spray)

Tinción PAS para Candidas

- No se debe limpiar la lesión.