



Perfil del Carcinoma Oral de Células Escamosas en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología-UdelaR, período 1982-2015

Dra. María Natalia González

Tutora Prof. Dra. Verónica Beovide

Maestría en Ciencias Odontológicas

Opción Biología Oral

Escuela de Graduados - Facultad de Odontología

Universidad de la República

Montevideo-Uruguay

2019



**Perfil del Carcinoma Oral de Células Escamosas en el Laboratorio de Anatomía
Patológica de la Facultad de Odontología-UdelaR, período 1982-2015**

Tesis de maestría presentada al Programa de Maestrías Académicas en Ciencias Odontológicas, opción Biología Oral, con el objetivo de obtener el título de Magíster en Ciencias Odontológicas-Biología Oral, de la Facultad de Odontología de la UdelaR.

Autora Dra. María Natalia González ¹ Tutora Prof. Dra. Verónica Beovide ²

1 Asistente de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UdelaR

2 Profesora de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UdelaR, Magíster en Patología Bucal-Cáncer Oral, Universidad Federal de Río Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Contacto: Dra. Natalia González

Celular: 099910970

Mail: nataliagonzalez@odon.edu.uy

Agradecimientos

Agradezco a mi familia, fundamentalmente a mis hijas Manuela y Guillermina por comprender mis ausencias y a mi esposo Marcelo por el apoyo incondicional en todas mis decisiones importantes.

Gracias a mis profesores y compañeros de los cursos por el apoyo y por los buenos momentos que compartimos.

Gracias a la Facultad de Odontología de la UdelaR por darme la oportunidad de ampliar mi formación académica y realizar mi maestría dentro de la institución.

Gracias a mi compañera de cátedra Natalia Tancredi por la motivación y la colaboración en la redacción de mi tesis.

Gracias al Servicio de Epidemiología y Estadística de la Facultad de Odontología, en especial al licenciado de estadística Fernando Massa por su participación.

Agradezco especialmente a la profesora Dra. Verónica Beovide por impulsarme a desarrollar este proyecto, por acompañarme en todo momento desde el punto de vista académico y personal, sin ella este trabajo no hubiera sido posible.

Tabla de contenidos

Resumen	7
Abstract.....	9
Lista de siglas	10
Lista de Tablas, Cuadros, Figuras y Gráficos	11
1 Introducción.....	12
1.1 Planteamiento y Justificación del problema	12
2 Objetivos.....	13
2.1 Objetivo General.....	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 Marco teórico.....	14
3.1. Aspectos Epidemiológicos del Cáncer Bucal	14
3.2 Características clínico morfológicas en relación al Carcinoma Oral de Células Escamosas.....	17
3.3 Factores de riesgo relacionados al Carcinoma Oral de Células Escamosas	21
3.3.1 Tabaco.....	22
3.3.2 Alcohol	23
3.3.3 Virus del Papiloma Humano.....	24
3.3.4 Radiaciones.....	25
3.3.5 Condiciones socio-económicos	26
3.4 Factores pronósticos en la sobrevida del Carcinoma oral de células escamosas	27
4 Metodología.....	32
4.1 Diseño de estudio.....	32
4.2 Obtención de la muestra	32

4.2.1	Criterios de inclusión.....	34
4.2.2	Criterios de exclusión	34
4.2.3	Consideraciones Éticas	35
4.3	Operacionalización de las variables	36
4.4	Limitantes del estudio.....	37
5	Resultados y análisis.....	37
5.1	Plan de análisis de resultados	37
5.2	Resultados.....	37
6	Discusión	43
7	Conclusiones, consideraciones finales y recomendaciones.....	49
8	Referencias Bibliográficas.....	50
9	Anexo	68
10	Apéndice.....	69
11	Artículo científico para publicación.....	69

Resumen

El Carcinoma oral de células escamosas es la patología oral maligna de mayor frecuencia, representa el 2 al 3% de todas las neoplasias y hasta el 80-90% de las de la cavidad bucal, se define como una neoplasia maligna invasiva epitelial que invade el corion subyacente, con gran tendencia a metastatizar a ganglios linfáticos. En su etiología se asocia principalmente a factores de riesgo como tabaco, alcohol, virus del papiloma humano, siendo más frecuente en adultos masculinos entre la 5ta y 6ta década de la vida. El objetivo general de este estudio fue determinar el perfil del Carcinoma Oral de Células Escamosas, en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UdelaR, en el periodo 1982-2015. Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico; con un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se estudiaron retrospectivamente 207 pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas, confirmados histológicamente. Se realizó el análisis estadístico descriptivo y de inferencia mediante el uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox, luego de ajustados los modelos se verificó la validez del supuesto de proporcionalidad. Las relaciones significativas entre las variables se hallaron mediante el test exacto de Fisher. Se construyeron curvas de sobrevida mediante la metodología de Kaplan-Meier.

Los resultados mostraron que el Carcinoma Oral de Células Escamosas se presenta con mayor frecuencia en el género masculino que femenino con una relación 1.5:1 respectivamente, el 80.3% en mayores de 40 años con una media de 63 años \pm 12,57, localizado preferentemente en lengua y con predominio del grado histopatológico 1 y 2. Se encontró una asociación entre el grado histológico, género y edad. Se estimó que el tiempo medio de sobrevida fue de 2.36 años con un intervalo de confianza (1.60 – 8.24), y una tasa de sobrevida del 43% a los 5 años.

Palabras claves: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, Epidemiología y
Sobrevida

Abstract

Oral squamous cell carcinoma is the most common malignant oral pathology, it represents 2 to 3% of all neoplasms and up to 80-90% of those of the oral cavity, it is defined as an invasive malignant epithelial neoplasm that invades the underlying chorion, with great tendency to metastasize to lymph nodes. In its etiology it is mainly associated with risk factors such as tobacco, alcohol, human papillomavirus, being more frequent in male adults between the 5th and 6th decade of life. The general objective of this study was to determine the profile of Oral Squamous Cell Carcinoma, in the Pathology Anatomy Laboratory of the UdelaR School of Dentistry, in the period 1982-2015. A retrospective, cross-sectional and analytical study was carried out; with a non-probabilistic sampling, for convenience. 207 patients with Oral Squamous Cell Carcinoma, histologically confirmed, were retrospectively studied. The descriptive and inference statistical analysis was performed using the Cox proportional hazards model, after adjusting the models the validity of the proportionality assumption was verified. The significant relationships between the variables were found by Fisher's exact test. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier methodology.

The results showed that Oral Squamous Cell Carcinoma occurs more frequently in males than females with a ratio of 1.5:1 respectively, 80.3% in people over 40 years with a mean of 63 years \pm 12.57, preferably located in tongue and with a predominance of histopathological grade 1 and 2. An association was found between histological grade, gender and age. It was estimated that the average survival time was 2.36 years with a confidence interval (1.60 - 8.24), and a survival rate of 43% at 5 years.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma, Epidemiology and Survival

Lista de siglas

CCC Cáncer de Cabeza y Cuello

COCE Carcinoma Oral de Células Escamosas

VPH Virus del Papiloma Humano

FO Facultad de Odontología

UdelaR Universidad de la República

LAPFO Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología

IARC Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer

RNC Registro Nacional de Cáncer

INCA Instituto Nacional de Cáncer

OMS Organización Mundial de la Salud

CHLCC Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

TNM Tamaño, Nódulo, Metástasis

ENE Extensión Extra Nodal

UV Ultravioleta

AJCC Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer

UICC Unión Internacional Contra el Cáncer

CSE Condiciones Socio Económicas

Lista de Tablas, Cuadros, Figuras y Gráficos

Tablas

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del Cáncer bucofaríngeo, tasas ajustadas cada 100.000 comparaciones de quinquenios, RNC y CHLCC.

Tabla 2. Incidencia y mortalidad para el cáncer bucal y de labio, expresado en tasas crudas cada 100.000 habitantes, en diferentes países. Globocan 2012.

Tabla 3. Tabla Excel para el registro de datos.

Tabla 4. Asociación entre grado histopatológico y género, p-valor: 0,031.

Tabla 5. Asociación entre el grado histopatológico y edad, p-valor: 0,027.

Tabla 6. Asociación entre localización y género, p-valor: 0,241.

Tabla 7. Asociación entre localización y edad, p-valor: 0,155.

Tabla 8. Asociación entre localización y grado histopatológico, p-valor: 0,294.

Cuadros

Cuadro 1. Frecuencias univariadas del COCE.

Cuadro 2. COCE localización y género.

Cuadro 3. Modelo final de riesgo proporcional de COX.

Cuadro 4. Cuadro comparativo sobre COCE estudio 2014 Universidad Mayor de Chile

Figuras

Figura 1. Fluxograma de obtención de muestra

Figura 2. Curva de sobrevida, metodología Kaplan-Meier.

Figura 3. Curva de sobrevida según el efecto del grado histopatológico.

Gráficos

Gráfico 1. COCE distribución según género y edad.

1 **Introducción**

1.1 **Planteamiento y Justificación del problema**

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) abarca un grupo heterogéneo de neoplasias del tracto aerodigestivo superior (la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe) constituyendo el sexto cáncer más común en el mundo (1–4).

El Carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la patología oral maligna de mayor frecuencia, representa el 2 al 3% de todas las neoplasias malignas y hasta el 80-90% de las que asientan en la cavidad bucal, surge a partir del epitelio de recubrimiento bucal y de la orofaringe (5–12).

El COCE se define como una neoplasia maligna invasiva constituida por epitelio escamoso maligno que degrada la membrana basal y la matriz extracelular, proliferando en nidos epiteliales atípicos con diferente grado de anaplasia celular dentro del corion subyacente; con gran tendencia a metastatizar fácilmente a los ganglios linfáticos. Está asociado principalmente a factores de riesgo como tabaco, alcohol, virus del papiloma humano (VPH), con un predominio en adultos masculinos entre la 5ta y 6ta década de la vida (5,11,13–15).

El estudio del COCE es importante, debido a su alta tasa de morbilidad y mortalidad. Los estudios epidemiológicos son de gran utilidad para comprender los cambios en el perfil del cáncer bucal según su ubicación geográfica, costumbres y hábitos regionales (16).

El presente estudio permitió obtener información institucional relevante para la Facultad de Odontología (FO) de la Universidad de la República (UdelaR), de los pacientes diagnosticados con COCE en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología (LAPFO); siendo éste un centro de referencia para el estudio de las patologías bucales. Es difícil establecer un perfil específico para el cáncer bucal en el

Uruguay ya que los datos provenientes del Registro Nacional de Cáncer (RNC) y la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) brindan información estadística del cáncer buco-faríngeo, que incluye al cáncer de labio, lengua, otros de boca, glándulas salivales y faringe (17).

El LAPFO de la UdelaR recibe anualmente un promedio de 460 biopsias de la región de cabeza y cuello, pertenecientes a las clínicas de la FO de grado y posgrado, de los diferentes centros médicos de Montevideo e interior del país como: Hospital de Clínicas, Hospital de Durazno, Hospital de Maldonado, Hospital Militar, Hospital Policial, centros odontológicos privados como ANDA, SEMM, UCM y los consultorios odontológicos privados.

Los resultados obtenidos en este estudio serán de utilidad para posteriores investigaciones, al proporcionar información acerca de las características clínico-morfológicas del COCE en el LAPFO de la UdelaR.

2 Objetivos

2.1 Objetivo General

- Determinar el perfil del COCE en el LAPFO de la UdelaR, en el periodo 1982-2015.

2.2 Objetivos Específicos

- Describir la distribución del COCE de acuerdo a los parámetros clínico-morfológicos: edad, género, localización y grado histopatológico.
- Buscar asociaciones significativas entre los parámetros clínico-morfológicos.
- Determinar en un subgrupo de la muestra la tasa de sobrevida.

- Buscar asociaciones significativas entre los parámetros clínico-morfológicos y la tasa de sobrevida.

3 Marco teórico

3.1. Aspectos Epidemiológicos del Cáncer Bucal

El COCE es la patología oral maligna de mayor frecuencia, presenta un alto potencial de invasión local y de metástasis a los nódulos linfáticos regionales. La sobrevida en los últimos años no ha cambiado significativamente, teniendo mal pronóstico en la mayoría de los casos (5–10).

La vigilancia epidemiológica es un especialidad altamente relevante ya que permite realizar el monitoreo y análisis de posibles alteraciones en el perfil de las enfermedades, contribuyendo también a la educación y planificación de acciones en el área de salud (5,18).

El primer paso de una investigación epidemiológica es definir la magnitud con que el problema de salud afecta a la población, así como precisar las características epidemiológicas de los grupos más afectados (19).

En la caracterización epidemiológica de la población que padece cáncer bucal, juegan un papel importante los marcadores de riesgo. Estos marcadores son estados que no pueden ser modificados mediante acciones o cambios de conducta, o sea que son aquellos atributos biológicos, sociales y ambientales que son inherentes a la vida de las personas y pueden relacionarse con la aparición de una enfermedad, sin que sean agentes causales o factores de riesgo. Los marcadores más relacionados con el cáncer bucal son la edad, el género, el color de la piel y el contexto socio ambiental (20).

De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC), 571.386 nuevos casos de la enfermedad fueron diagnosticados en todo el mundo y

316.168 muertes se registraron en 2015. La literatura estima que estas cifras aumentarán en los próximos años, llegando a 350.000 muertes en 2020, resultando en una tasa de 4.7 muertes cada 100.000 habitantes. La tendencia de mortalidad de esta enfermedad varía según la región, alrededor de dos tercios de la misma se encuentra en los países en desarrollo (7,21).

Los datos publicados en GLOBOCAN 2012 sobre la incidencia del cáncer en 5 continentes son la primera estimación mundial consolidada de la distribución de nuevos casos de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe, discriminados por país, género y edad para el año 2012, los cuales muestran cambios en la incidencia del cáncer bucal, reportando el doble de riesgo para hombres en comparación con las mujeres (riesgo acumulado 0,6 y 0,3 respectivamente) (6).

En 2018 GLOBOCAN reporta los siguientes datos para Uruguay: en una población de 3.469.551, se registraron 15.101 nuevos casos de cáncer, con una mortalidad de 8.589 y una prevalencia en 5 años de 35.478; según fuentes del RNC y la OMS (22). En Uruguay el cáncer es la segunda causa de muerte desde hace décadas, dando cuenta de un cuarto del total de las defunciones registradas, 24,7% en 2015 y 2018 (22,23). El perfil epidemiológico de cáncer en Uruguay, es relativamente similar al observado en los países desarrollados con algunos rasgos propios de los países menos desarrollados, como tener aún cifras relativamente elevadas en relación al cáncer de cuello de útero, estómago y esófago (24).

En Uruguay los datos de cáncer buco-faríngeo del RNC y la CHLCC publicados en el IV Atlas de Incidencia de Cáncer para el período 2007-2011, fue 10.33 en hombres y 2.76 para mujeres, expresado en tasas ajustadas cada 100.000 habitantes (25). El V Atlas de mortalidad de cáncer en Uruguay para el período 2009-2013, muestra que el cáncer bucofaríngeo es 6.61 en hombres y 1.23 en mujeres, expresado en tasas ajustadas cada

100.000 habitantes; algo mayor a lo reportado en el período 2004-2008 (17). La situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer, publicada en mayo de 2019 por el RNC reporta los siguientes datos a nivel buco-faríngeo para el período 2011-2015 expresado en tasas ajustadas cada 100.000 habitantes, un total de 1.529 nuevos casos (1.107 hombres y 422 mujeres), la localización más frecuente fue la lengua con 378 casos (277 hombres y 101 mujeres), la incidencia fue de 10.17 para hombres y 2.81 en mujeres y la mortalidad 6.67 en hombres y 1.21 en mujeres **Tabla 1** (24).

	2002-2006	2004-2008	2007-2011	2009-2013	2011-2015
Incidencia Hombres	10.29		10.33		10.17
Incidencia Mujeres	2.64		2.76		2.81
Mortalidad Hombres		6.46		6.61	6.67
Mortalidad Mujeres		1.16		1.23	1.21

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer buco-faríngeo, tasas ajustadas cada 100.000 habitantes, comparaciones de quinquenios, RNC y CHLCC (24).

La incidencia y mortalidad del cáncer bucal varía según diferentes parámetros como ser género, localización el tumor, situación geográfica y desarrollo económico de los países entre otros, lo cual se muestra en la **Tabla 2** (26).

PAÍS	INCIDENCIA	MORTALIDAD
Alemania	10.6	2.8
Argentina	3.6	1.6
Brasil	5.3	2.1
EEUU	8.3	1.5
España	8.8	2.4
India	6.1	4.1
México	2.4	0.7
Uruguay	5.3	2.9

Tabla 2. Incidencia y mortalidad para el cáncer bucal y de labio, expresado en tasas crudas cada 100.000 habitantes, en diferentes países. Globocan 2012 (26).

En la India, la cavidad bucal es uno de los cinco sitios principales de cáncer para ambos sexos. La base de datos del registro de cáncer bucal, estima anualmente 75.000-80.000 nuevos casos; la mayoría asociados con el hábito de mascar tabaco, y por lo general precedido por lesiones potencialmente malignas (27,28).

En México, los CCC representaron el 17.6% de la totalidad de las neoplasias malignas reportadas al Registro Histopatológico de las Neoplasias de México para el año 2000, ocupando el cáncer laríngeo el primer lugar con un total de 42%, seguido del cáncer bucal con el 37% (29).

En Brasil el 40% del CCC ocurre en la cavidad bucal, el INCA estima 11.200 nuevos casos de cáncer en la cavidad bucal para hombres y 3.500 para mujeres por cada año del bienio 2018-2019. Estos valores corresponden a un riesgo estimado de 10,86 y 3,28 casos nuevos cada 100 mil hombres y mujeres respectivamente, siendo el 12° más frecuente entre todos los cánceres (30).

3.2 Características clínico morfológicas en relación al Carcinoma Oral de Células Escamosas

El 90% de los COCE se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50% en individuos mayores a 65 años; con un aumento en la incidencia de esta enfermedad en menores de 40 años, lo que podría estar asociado a la infección por el VPH (31,32).

En relación al cáncer bucofaríngeo en Uruguay el RNC para el período 2011-2015 observó un aumento en la incidencia a partir de los 50 años en hombres, con un pico máximo entre los 55 y 64 años (n:187); en las mujeres la incidencia aumenta a partir de los 60 años manteniéndose estable hasta la octava década, con un pico máximo de incidencia a partir de los 85 años (n:48) (24).

En Brasil durante el período 2002-2013 el INCA registró un aumento en la incidencia en cuanto a la edad, con la mayoría de los casos en el género masculino, con un

coeficiente promedio de 4,6 veces más para hombres que mujeres. La relación entre el coeficiente promedio de hombres y mujeres fue de 3.7:1 para el cáncer bucal (33–35). Según datos reportados en 2018 por el INCA y otros, el COCE es dos o tres veces más frecuente en hombres que en mujeres en la mayoría de los grupos étnicos (36–38).

La localización más frecuente es la lengua y el piso de boca, sobre todo en los países occidentales, donde más del 50% de los casos se sitúan en esa topografía. Las otras localizaciones son la mucosa yugal, el área retromolar, la encía, el paladar blando y el paladar duro. En las áreas geográficas, donde las personas están expuestas a la radiación solar durante años, generalmente por motivos laborales, la localización más frecuente es el bermellón del labio inferior (39–41).

Cada uno de los sitios de la cavidad oral (conformada por los labios, la mucosa yugal, la encía, el triángulo retromolar, el piso de boca, la lengua y el paladar) tiene, desde el punto de vista oncológico, un comportamiento diferente; la posibilidad de metástasis ganglionares varía de acuerdo con el sitio de origen del tumor y la facilidad de invasión a estructuras vecinas como el hueso y el tejido muscular, con diferentes implicancias pronósticas. Los tumores de lengua y piso boca tienen mayor tendencia a la metástasis ganglionares, mientras que los originados en el paladar duro, en general, son los que menos ganglios metastásicos muestran al momento del diagnóstico, lo que implica mejor pronóstico. Los tumores originados en los labios, tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico similar al de las neoplasias de células escamosas de la piel y principalmente se asocian con la radiación actínica (42–44).

Oliveira y col. en 2015 estudiaron en Uruguay, los aspectos demográficos, la presentación clínica, las modalidades de tratamiento y los factores pronósticos del COCE en los servicios de salud pública, en una población de 200 pacientes. El 79,4%

fueron hombres con una proporción H:M de 3,8:1, una edad media de $60,75 \pm 11,26$ años, localizándose preferentemente en la lengua (42,5%), el tratamiento de mayor frecuencia fue la cirugía, con una tasa de supervivencia general a los 5 años de 58,5% (45).

Cortegoso y col. en 2017 reportan los datos de cáncer bucal de los pacientes diagnosticados en el laboratorio de anatomía patológica del INCA en Uruguay, la edad promedio de los pacientes fue de 63,3 años en un rango de 40-91 años, el 77,50% se presentó en hombres y el 50% se localizaron en lengua (46).

El COCE suele manifestarse clínicamente como una lesión ulcerada, de bordes indurados que puede presentar sectores exofíticos vegetantes, generalmente indolora tornándose sintomática por trauma y/o infección sobreagregada (47). Puede manifestarse también como una lesión blanca y/o roja con pérdida de elasticidad, con frecuencia acompañada de adenopatías cervicales (5,8,48).

Morfológicamente el COCE se presenta como una proliferación neoplásica epitelial maligna, conformada por nidos, cordones e islotes que recuerdan en mayor o menor grado al epitelio escamoso de la mucosa de revestimiento de la cual derivan. Se han propuesto diversos sistemas de clasificación histopatológicos, siendo el más utilizado el propuesto por la OMS que establece tres grados de diferenciación en función del grado de queratinización, el pleomorfismo celular, nuclear y la actividad mitótica (11,12).

Los COCE bien diferenciados presentan gran semejanza con las células epiteliales de las que deriva, con abundante formación de queratina en forma de perlas córneas, queratinización celular individual, pocas atipias celulares y mitosis. Se puede observar un infiltrado inflamatorio crónico peritumoral bastante marcado, formado por linfocitos y células plasmáticas. Los moderadamente diferenciados pierden la semejanza con las células epiteliales, presentando mayor cantidad de mitosis y atipias nucleares; además

de disminución en la queratinización. En los pobremente o poco diferenciados, la similitud con las células epiteliales es tan pequeña que en ocasiones es difícil establecer el origen escamoso de estos tumores y se debe recurrir a marcación inmunohistoquímica, presentan gran pleomorfismo nuclear y celular, elevado número de mitosis y ausencia de queratinización, lo que converge en una marcada anaplasia tisular (5,11).

Broder en 1920 clasificó los carcinomas basándose en los diferentes grados de diferenciación celular en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado, pero las características histopatológicas de un tumor pueden diferir ampliamente de un área a otra y se considera que una de las informaciones diagnósticas más útiles pueden ser deducidas del Frente de Invasión Tumoral propuesto por Bryne, que es donde residen presumiblemente las células tumorales más agresivas, determinando la naturaleza biológica del cáncer (49,50).

El patrón mediante el cual el COCE invade el tejido circundante es uno de los principales parámetros histológicos predictores de su comportamiento biológico. Como se ha mostrado, la invasión del estroma puede adoptar varias modalidades que influyen en una mayor tendencia a invadir vasos, nervios y metastatizar a distancia. El fenómeno de invasión tumoral precisa de una compleja secuencia de procesos, incluyendo entre ellos la ruptura de los componentes tisulares estructurales que actúan a modo de barrera como la lámina basal del epitelio y los elementos vasculares, pero las células tumorales contienen enzimas proteolíticas, responsables de la destrucción de estos componentes. El hallazgo en la periferia del tumor de células linforreticulares es común en las neoplasias malignas, lo que se traduce un mecanismo de defensa por parte del huésped. De hecho, la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario en el estroma del tumor es

considerado como un factor pronóstico favorable, probablemente debido a la buena respuesta inmunológica del huésped frente al tumor (50,51).

Se considera que de todos los parámetros histopatológicos considerados, aquel que presenta un valor pronóstico más escaso es el grado de diferenciación, seguido por la clasificación de Broders. Esta discordancia entre la graduación histológica y el comportamiento biológico tumoral, se explicaría en relación a la subjetividad de dicho método, ya que en el mismo no se tiene en cuenta ciertos parámetros con carácter pronóstico que evalúan la interfase tumor-huésped. Actualmente se considera más efectivo el sistema propuesto por Bryne o «Sistema de graduación de frente tumoral» en el que se introducen un pequeño número de variables y que se aplica únicamente en la interfase entre el tumor y el huésped (49–51).

3.3 Factores de riesgo relacionados al Carcinoma Oral de Células Escamosas

El cáncer bucal es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones en los genes mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos. Las mutaciones del ADN ocurren espontáneamente, en especial por oxidación de radicales libres, aunque la tasa se incrementa por efecto de otros factores de riesgo. También son relevantes en la carcinogénesis algunos factores como las radiaciones, las infecciones, la dieta, la irritación crónica, la exposición excesiva a la luz solar y los estados de inmunodepresión, aunque los factores de riesgo más importantes son el hábito de fumar y el consumo de alcohol (52–54).

La carcinogénesis implica una serie de pasos genéticos y cambios epigenéticos, que provocan la expresión aberrante de moléculas que regulan la señalización celular, el crecimiento, la supervivencia, la motilidad, la angiogénesis y el control del ciclo celular. En general el mecanismo genético detrás del cáncer se basa en la sobreexpresión de oncogenes y/o el silenciamiento de los genes supresores tumorales(54–56).

3.3.1 Tabaco

El consumo de tabaco es un hábito nocivo ampliamente extendido en el mundo, todas las formas de tabaco son cancerígenas y capaces de causar cáncer bucal y faríngeo. El efecto dañino del tabaco sobre la mucosa bucal se debe a que contiene unas 300 sustancias cancerígenas que se convierten en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN por la acción de enzimas oxidativas entre los que se destacan la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano y el cianuro de hidrógeno. Otras sustancias cancerígenas como el níquel y cadmio, elementos radioactivos como carbono-14 y polonio-210, incluso residuos de pesticidas se han detectado en el humo del tabaco. Además de la acción de los carcinógenos, la exposición al calor mantenido por la combustión del tabaco puede agravar las lesiones de la mucosa bucal (54,57,58).

El tabaco genera carcinógenos como las nitrosaminas específicas del tabaco y radicales libres que pueden impedir la acción de diversas enzimas antioxidantes (glutación-S-transferasa, glutación reductasa, superóxido dismutasa, catalasa y glutación peroxidasa). La exposición a los carcinógenos del tabaco produce cambios genéticos que afectan la totalidad de las mucosas aerodigestivas (cavidad bucal, fosas nasales, faringe, tráquea, bronquios y pulmones) que persisten durante años, incluso si el paciente deja de fumar (56). Además de aumentar el riesgo de tumores primarios en la cavidad bucal, también predisponen a la aparición de tumores malignos en otras topografías, posiblemente asociado a la absorción y circulación sanguínea de los carcinógenos químicos que contiene el tabaco, por ejemplo al cáncer de pulmón, esófago y vejiga (59).

Basado en investigaciones existentes se ha demostrado que el consumo de tabaco está asociado con el desarrollo del COCE, pudiendo causar alteraciones epigenéticas de las células epiteliales orales, inhibición de la inmunidad y múltiples funciones sistémicas

del huésped, además de causar estrés oxidativo en los tejidos a través de sus metabolitos tóxicos, colaborando con la transformación maligna del epitelio (60,61).

Se ha demostrado que el humo de segunda mano, también conocido como humo de tabaco ambiental, causa cáncer de pulmón en adultos no fumadores. El tabaco sin humo (también llamado tabaco oral, tabaco de mascar) causa cáncer bucal, esofágico y pancreático (62,63).

3.3.2 Alcohol

El consumo de alcohol es una droga de uso común, extendido en la mayoría de las comunidades a nivel mundial, se ha demostrado que está causalmente relacionado con más de sesenta condiciones médicas diferentes (suicidio, accidentes, cirrosis hepática, accidentes cerebrovasculares, etc.) (56).

Aunque el mecanismo por el cual el alcohol produce cáncer bucal no está bien determinado es, junto con el tabaco, su principal factor etiológico, además de potenciar sus efectos perjudiciales cuando se consumen simultáneamente (64). Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol: actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del índice inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal y su oxidación a acetaldehído, un cancerígeno que interfiere con la síntesis y reparación del ADN. El alcohol puede ser cancerígeno a través de diversos mecanismos pero la ruta más importante es su oxidación a acetaldehído (un carcinógeno) debido a la acción de enzimas como la alcohol deshidrogenasas, variaciones genéticas en la actividad de estas enzimas puede influir en el resultado de la exposición al alcohol y su carcinogenicidad (56,65). En un estudio multicéntrico sobre factores pronósticos en COCE, el consumo excesivo de alcohol se asoció con mayor riesgo de muerte, cuando se analizaron factores de riesgo y localización del COCE (52).

Fumar aumenta la carga de acetaldehído después del consumo de alcohol y el consumo de alcohol mejora la activación de los carcinógenos presentes en el tabaco. El consumo de tabaco y alcohol tiene un efecto cancerígeno aditivo, y estos hábitos de estilo de vida a menudo coexisten. Se estima que el riesgo atribuible de cáncer bucal debido al consumo combinado de tabaco y alcohol es superior al 80% (54,56).

3.3.3 Virus del Papiloma Humano

La participación del VPH en la carcinogénesis oral y orofaríngea fue propuesta inicialmente por Syrjänen y col. en el año 1983 (66). Los genotipos conocidos con potencial oncogénico en el cérvix uterino y en piel, como el VPH 16 y 18, se encuentra en pequeñas proporciones a nivel bucal. Estudios recientes sugieren que el VPH podría ser el responsable de una pequeña fracción de los cánceres bucales y hasta de un 40% de los cánceres orofaríngeos (13,67,68).

Los carcinomas asociados al virus tienen una patogenia distinta, la célula incorpora el material genómico viral, esta forma de transmisión viral difiere de la exposición típica a los carcinógenos, por lo cual los COCE asociados en su etiopatogenia a la infección viral tienen un comportamiento biológico diferente. Esta diferencia se tuvo en cuenta en la 8va edición del TNM para cáncer oral y orofaríngeo de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la International Union Against Cancer (UICC), donde se diferencian aquellos carcinomas asociados y no asociados al VPH. Debido a que los patrones de transmisión viral difieren de las exposiciones típicas a carcinógenos, la población de pacientes afectados por carcinomas asociados a virus también es distinta (69,70).

La gran mayoría de los carcinomas orofaríngeos están asociados principalmente con el VPH tipo 16, el cual tiene predilección por infectar los tejidos amigdalinos de la orofaringe donde el tejido linfóide en interacción con el epitelio especializado de las

criptas amigdalinas, facilita el pasaje de linfocitos al epitelio, esto induce a que la vía de control inmune PD-1:PD-L1, permita la evasión inmune durante la infección por VPH en la carcinogénesis (69).

Estudios recientes muestran una tendencia creciente del cáncer de lengua y orofaringe en pacientes más jóvenes, mujeres e individuos sin exposición a los factores de riesgo tradicionales, este grupo se relaciona a la infección por el VPH. Está descrito que esta población tiene mejor pronóstico en comparación a los relacionados con los factores de riesgo convencionales, aunque la evidencia de esto no es concluyente. En 2017 fue reportado un estudio con más de 80.000 pacientes jóvenes de 22 países, que explica que el aumento en la incidencia de esta enfermedad es un fenómeno mundial. Aunque existe una heterogeneidad en la población real en riesgo en términos de sexo, ciertamente hay una tendencia en aumento entre los pacientes más jóvenes. Esta tendencia preocupante requiere mayor comprensión con respecto a la biología del tumor, la etiología genética y la patogénesis (71–73).

La evidencia reciente sugiere que el CCC relacionado con el VPH presenta síntomas diferentes a los relacionados al tabaco. La supervivencia general a 2 y 5 años para el CCC VPH positivo es significativamente mayor que para los cánceres VPH negativos, probablemente debido a que los cánceres positivos para VPH responden mejor al tratamiento (74,75).

3.3.4 Radiaciones

Las radiaciones ionizantes de fuentes naturales o terapéuticas pueden contribuir al desarrollo del cáncer. La luz ultravioleta (UV) solar se clasifica como UV-A, B y C dependiendo de su longitud de onda. La radiación UV-C es completamente filtrada por la atmósfera. Pero los rayos UV-A y UV-B no se filtran, lo que produce daños a nivel de la piel y semimucosa del labio, al degradar la vitamina A, destruir el colágeno, inducir

la ionización y finalmente liberar radicales libres que puede causar daño en el ADN (56,76).

Frente a la exposición crónica a la radiación UV el COCE del labio inferior es el tumor maligno más frecuente de la cavidad oral. Se presenta principalmente en personas de piel blanca con profesiones que obligan a largas horas de exposición a la luz solar, como ser agricultores, trabajadores de la construcción y pescadores; la acción de este factor de riesgo puede provocar queilitis exfoliativa o queratosis solar en los labios, sobre todo, en el labio inferior. La mayoría de estos carcinomas se inician sobre queilitis crónicas y, dentro de ellas, la de mayor grado de malignización son las de origen actínico (77–79).

3.3.5 Condiciones socio-económicas

Las condiciones socioeconómicas (CSE) a menudo son ignoradas al considerar los posibles factores causales del cáncer oral. Existen estudios que han demostrado asociación entre las CSE y la enfermedad, incluso después de ajustar los factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo, todavía existe un efecto residual de las condiciones sociales sobre el riesgo de cáncer oral (80).

El conocimiento generado durante años ha demostrado una distribución desigual en la incidencia y mortalidad de este tumor maligno según los estratos sociales de las poblaciones. Una revisión sistemática sobre los determinantes sociales en salud y el cáncer oral, utilizando diferentes variables exploratorias, encuentran a pesar de las limitaciones del estudio, una fuerte y consistente asociación entre la privación social, el estado socioeconómico, los ingresos, el nivel educativo, el tipo de ocupación y la aparición del cáncer oral (80), posiblemente relacionado al acceso limitado a la atención médica, mayor exposición a carcinógenos ambientales, desnutrición y mayor consumo de tabaco y alcohol (81).

3.4 Factores pronósticos en la sobrevida del Carcinoma oral de células escamosas

La sobrevida de los pacientes con cáncer generalmente se determina en el seguimiento por 5 años desde el diagnóstico inicial, expresado en porcentaje. Por lo cual el estudio de la sobrevida es un importante indicador de la severidad de la enfermedad y el pronóstico. El sistema TNM (Tumor-Nódulo-Metástasis) es un método de estadiaje de neoplasias creado en 1959 por el Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), donde T se refiere a la extensión de la enfermedad según el tamaño del tumor primario y su invasividad local, N a la presencia o ausencia, tamaño y extensión de neoplasia maligna en los ganglios linfáticos regionales y M a la presencia o ausencia de metástasis a distancia (82).

El TNM se describe para cada una de las localizaciones del cuerpo humano, en el CCC, se especifica para cada topografía, por lo cual existe un TNM para cavidad bucal, labio y orofaringe (82).

El TNM se actualiza periódicamente, en 2017 se lanzó la octava edición de este manual y su implementación comenzó en 2018, se incorporaron variaciones importantes con respecto a ediciones anteriores. Se ha incluido la presencia del VPH como factor etiológico en los tumores, separando los tumores de orofaringe causados por el virus, de aquellos que no están ligados al mismo, ya que el origen puede condicionar tanto el pronóstico como el tratamiento. Por tanto, el TNM será diferente si el paciente tiene cáncer oral o cáncer orofaríngeo vinculado al VPH (70,83–85).

Una vez que el paciente es intervenido quirúrgicamente se reclasifica atendiendo a las características del estudio histopatológico del tumor resecado, lo que se conoce como TNM quirúrgico. Posteriormente, si hubiera una recurrencia del tumor, se haría una

nueva clasificación TNM de cara a encuadrar al paciente en un estadio específico, lo que va a determinar su pronóstico y tratamiento (86).

Existen otros factores, dependientes del propio tumor e incluso del equipo que lo está tratando, que condicionan el pronóstico. Estos son los marcadores histopatológicos o moleculares, que pueden influir también y que no están incluidos en el estadio TNM. Pero aún no existen marcadores moleculares de evidencia clínica probada en relación al pronóstico del COCE, por lo que la investigación está centrada en esta línea de estudio (84).

Las variaciones incluidas en la última modificación en el TNM para el CCC, que se destacan son: a) para los ganglios afectados hay clasificaciones clínicas y patológicas separadas, b) separación de los cánceres asociados o no al VPH, c) división de la faringe en 3 componentes, d) adición de la profundidad de invasión al tamaño tumoral (DOI) y e) adición de la extensión extra ganglionar del tumor (ENE) (87,88).

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, el pronóstico del cáncer bucal avanzado sigue siendo desfavorable. En el pronóstico se han relacionado factores como el tamaño tumoral, la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, el grado de diferenciación tumoral y el tratamiento, entre otros. El tamaño del tumor primario tiene una relación directa con la presencia de ganglios cervicales metastásicos, los tumores que se localizan en lengua y piso de boca son los de mayor tendencia a la metástasis linfática de cuello, siendo el espesor tumoral un importante predictor del mismo. La invasión de estructuras adyacentes es un factor pronóstico adverso que depende de la estructura adyacente invadida (89,90).

Las categorías T, N y M deben definirse antes del tratamiento, mediante el examen clínico y los estudios imagenológicos (tomografía computadorizada, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones, ecografía y endoscopia), el estadio es

una forma frecuente de describir el cáncer, de manera que se puedan planificar de forma conjunta los tratamientos más eficaces (86).

Analizando la información obtenida T, N y M para la cavidad bucal se establecen diferentes estadios:

- Estadio I: El tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de la invasión está en 5 mm o menos. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T1, N0, M0).
- Estadio II: El tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión está entre 5 y 10 mm o el tumor mide más de 2 cm pero menos de 4 cm y la profundidad de invasión es 10 mm o menos. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T2, N0, M0).
- Estadio III: Se aplica alguna de las siguientes opciones:

El tumor mide más de 4 cm o presenta una profundidad de invasión mayor a 10 mm. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T3, N0, M0).

El tumor tiene cualquier tamaño, pero no ha invadido las estructuras cercanas de la cavidad oral. Hay cáncer en un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer mide 3 cm o menos. No hay ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1 a T3, N1, M0).
- Estadio IVA: Se aplica alguna de las siguientes opciones:

El tumor ha invadido las estructuras cercanas de la boca, como la mandíbula, los senos nasales o la piel de cara. El cáncer se ha diseminado sólo a un ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el

cáncer mide 3 cm o menos, sin ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4a, N0 o N1, M0).

El tumor puede ser pequeño o puede haber invadido estructuras cercanas.

El cáncer se ha diseminado a 1 o más ganglios linfáticos, pero ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1 a T4a, N2, M0).

- Estadio IVB: Se aplica alguna de las siguientes opciones:

El tumor tiene cualquier tamaño. El cáncer se detectó en un ganglio linfático y mide más de 6 cm, pero no hay ENE; o hay ENE en algún ganglio linfático. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0).

El tumor ha invadido los músculos y los huesos que forman la cavidad bucal o la base del cráneo y/o recubre las arterias internas. El cáncer puede comprometer a los ganglios linfáticos, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4b, cualquier N, M0).

- Estadio IVC: El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1) (86).

En relación al COCE para evaluar la sobrevida se hace énfasis al momento del diagnóstico, si la lesión se encuentra en estadios avanzados o incipientes. En el sistema TNM actual, se consideran estadios avanzados el IVA (enfermedad local moderadamente avanzada) y IVB (enfermedad local muy avanzada). El estadio IVA se aplica al COCE de la mucosa bucal que invade estructuras adyacentes, como la piel, el hueso cortical mandibular o maxilar y/o seno maxilar. Para el COCE del labio, se aplica también el estadio IVA que incluye invasión del hueso cortical mandibular o maxilar, invasión del nervio alveolar inferior, así como el piso de boca o la piel de la cara. El

estadio IVB se aplica a las lesiones que invaden el espacio del masticador, la base del cráneo, el espacio pterigoideo y las estructuras que recubren la arteria carótida (87).

El COCE tiene un alto potencial de invasión local y de metástasis a los nódulos linfáticos regionales, además la supervivencia a los 5 años no ha cambiado significativamente durante las últimas 3 décadas (18,91). A los 5 años la tasa de supervivencia, para los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y tratados con terapia estándar, es del 30 al 50% (91–94).

Cuando el cáncer bucal es detectado en los estadios tempranos de la enfermedad más del 80% de los pacientes pueden ser curados, sin embargo cuando es detectado en los estadios avanzados el 70% recaen y/o metastatizan (95). Entre el 40 y 60% de los pacientes con COCE desarrollan posteriormente recurrencias o metástasis a distancia (96,97).

Según la fundación del Cáncer Oral (Oral Cancer Foundation 2008) en Estados Unidos, el cáncer bucal tiene una supervivencia de un 80-90% en etapas iniciales, y en la etapa tardía de la enfermedad la tasa de letalidad es casi del 45% (98).

Es ampliamente aceptado que la metástasis linfática es el factor pronóstico más importante, reduciendo en un 50% la tasa de supervivencia si hay nódulos cervicales positivos en el momento del diagnóstico (90).

En relación al pronóstico en los casos que luego de la resección del tumor los márgenes quirúrgicos estén histopatológicamente libres de neoplasia, el desarrollo de recurrencias y/o segundos tumores primarios se relaciona a las características patológicas y/o alteraciones del punto de vista molecular de la mucosa adyacente al tumor (99,100). La discusión sobre los márgenes quirúrgicos en pacientes con cáncer oral, cuando se evalúa el riesgo de recurrencia es permanente; el aspecto histológico no siempre puede ser un predictor confiable del riesgo de recidiva, la histopatología convencional no es sensible

para identificar aquellas células que ya han comenzado el proceso de transformación maligna pero que aún no han desarrollado un fenotipo completamente neoplásico. Los estudios que investigan los cambios moleculares en los tumores, los márgenes tumorales y la mucosa oral normal de los pacientes con COCE ayudarían a identificar aquellos biomarcadores que puedan predecir la posibilidad de recurrencia (101,102).

La evaluación histológica precisa de los márgenes en las resecciones quirúrgicas del COCE es de vital importancia; debe tenerse en cuenta en esta evaluación las variaciones anatómicas en los diferentes sitios de la cavidad bucal, las diferencias en cuanto al manejo quirúrgico de los tejidos y la falta de estandarización con respecto a un margen adecuado (102).

El tratamiento actual del COCE se estandariza en una combinación variable de cirugía, radiación y quimioterapia, sin ningún cambio significativo en la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas. Las frecuentes recidivas locales, reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes (89).

4 Metodología

4.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico; de la población constituida por todos los casos con diagnóstico histopatológico de COCE de la mucosa bucal, registrados en los archivos del LAPFO de la UdelaR en el período 1982-2015. Para el análisis de la supervivencia el diseño del estudio fue longitudinal analítico.

4.2 Obtención de la muestra

La población de estudio correspondió a todos los registros del LAPFO de la UdelaR, en el período 1982-2015 con un total de 11.321 biopsias. Se obtuvo una muestra de n=207 (1.8%) con diagnóstico histopatológico de COCE que cumplieron con los criterios de

inclusión y exclusión propuestos para este estudio. El tipo de muestreo fue no probabilístico, por conveniencia.

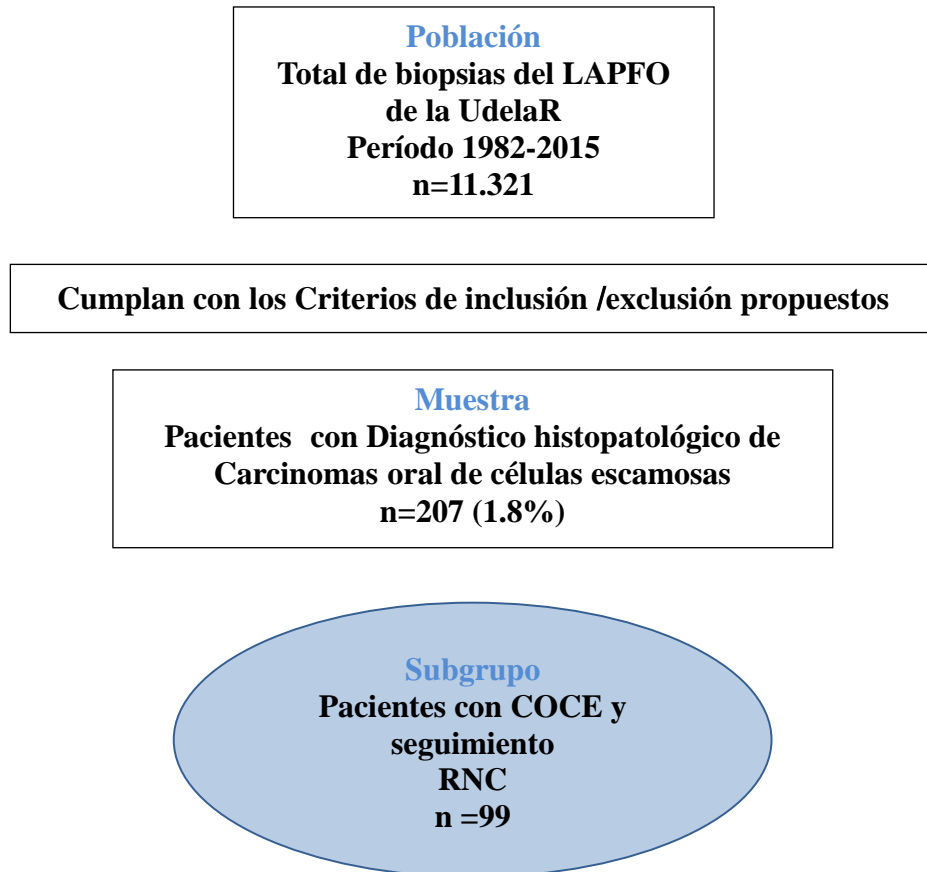


Figura 1. Fluxograma de obtención de muestra

Se consideraron las variables, dependiente (COCE) e independientes (género, edad, localización y grado histopatológico), registrando en 99 pacientes la fecha de inicio de la enfermedad y el seguimiento al 3 de abril de 2018, aportada por el RNC para el análisis de sobrevida.

Se creó una nueva base de datos en Excel para su análisis, asignando a cada caso un número como referencia garantizando así la confidencialidad, **Tabla 3** en Apéndices.

4.2.1 Criterios de inclusión

La muestra incluyó todos los COCE primarios desarrollados intraoralmente y originados en la mucosa de lengua (cara dorsal, ventral y/o borde lateral), mucosa de piso de boca, mucosa yugal, paladar duro y blando, encía, área retromolar y mucosa labial; con datos clínico morfológicos completos, donde se registren las variables: edad, género, localización y grado histopatológico de la lesión.

Se aceptó como diagnóstico histopatológico de COCE aquellos que cumplieron con los criterios histológicos de malignidad planteados por la OMS (bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados), se consideró la posibilidad de una reevaluación del diagnóstico histopatológico en aquellos casos que el grado histopatológico no estuviera detallado según los criterios de la OMS pero no fue necesario; en los casos con resección completa del tumor se registró el grado histológico de la misma.

Para la determinación de la sobrevida se incluyó aquellos casos con datos patronímicos completos, entre ellos la cédula de identidad con la que fueron localizados en la base de datos del RNC.

4.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos con datos incompletos, la ausencia de alguna de las variables (edad, género y localización). Se excluyeron los diagnóstico histopatológicos de COCE repetidos para un mismo paciente, debido a la realización de varias biopsias para una misma lesión de COCE. En los casos con más de una biopsia debido a recurrencias se incluyó la fecha de la primera como inicio de la enfermedad para el análisis de sobrevida y el diagnóstico histopatológico de la última, que por lo general se corresponde con la resección completa de la lesión.

4.2.3 Consideraciones Éticas

El proyecto cuenta con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Odontología, UdelaR Montevideo –Uruguay (Resolución de aprobación, expediente 163/16) **Anexo 1.**

Este estudio se rigió por consideraciones éticas respectivas a la investigación con seres humanos regulada a nivel nacional por el decreto del Poder Ejecutivo N° 379/008 del 4 de agosto de 2008. Se rigió a su vez por la ley N° 18.331 de Protección de Datos Personales y acción de “habeas data” del 11 de agosto del 2008 reglamentada por el decreto 414/009 del 31 agosto de 2009 de la cual se tomarán los siguientes principios: - Principio de veracidad: los datos personales deberán ser veraces, exactos y serán actualizados en la medida que fuese necesario. -Principio de finalidad: los datos obtenidos serán utilizados exclusivamente con la finalidad expuesta al comienzo de investigación. Principio de seguridad de datos: se tomarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad y la confidencialidad de datos personales. Para asegurar la confidencialidad de cada individuo se utilizó códigos (n° de caso) especiales de identificación.

4.3 Operacionalización de las variables

Variable dependiente	Operacionalización
Carcinoma Oral de células escamosas	Neoplasia epitelial maligna, conformada por nidos, cordones e islotes que recuerdan en mayor o menor grado al epitelio escamoso de la mucosa de revestimiento de la cual derivan
Variables independientes	
Edad (sociodemográfica)	<p>-Años cumplidos al momento del diagnóstico</p> <p>-Agrupado en rangos etarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menos de 20 años - de 21 a 40 años - de 41 a 60 años - de 61 a 80 años - 81 o más años
Género (sociodemográfica)	<p>-Femenino o masculino según diferencias biológicas</p> <p>-Se registra como variable dicotómica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - femenino: 0 - masculino: 1.
Localización agrupada (clínica)	Se establecieron localizaciones agrupadas en encía, mucosa labial, lengua (base, dorso, lateral, ventral y extensiones a piso de boca), mucosa yugal (yugal y su extensión a reborde), paladar (duro, blando y sus extensiones), piso de boca, reborde (reborde y tuberosidad) y trígono retromolar
Grado histopatológico (morfológica)	<p>-Según criterios establecidos por la OMS 2017</p> <p>-Se registra como:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1: COCE bien diferenciado 2: COCE moderadamente diferenciado 3: COCE poco diferenciado o indiferenciado
Sobrevida	Proporción de pacientes que sobreviven a los 5 años, del total de pacientes afectados por el COCE en un lapso de tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad a la fecha de finalización del estudio.

4.4. Limitantes del estudio

Como se realizó un estudio retrospectivo con registros ya establecidos, fue susceptible a ciertos sesgos, que hicieron imposible confeccionar un sistema TNM, importante para correlacionar con la sobrevida y el pronóstico de los pacientes. De todas maneras estos estudios descriptivos sirven como fuente de hipótesis para posteriores estudios analíticos.

5 Resultados y análisis

5.1 Plan de análisis de resultados

Se realizó un estudio descriptivo y analítico de todos los datos previamente registrados en una planilla excel, **Tabla 3** y su correspondiente análisis estadístico presentado a través de tablas y estadística descriptiva (medias y desvío estándar). Se buscó establecer relaciones significativas entre los diferentes parámetros clínico-morfológicos (edad, género, localización, grado histopatológico), mediante el test exacto de Fisher (103).

Se construyeron curvas de sobrevida mediante la metodología de Kaplan-Meier (104). Las pruebas de hipótesis fueron realizadas a un nivel de 5% y los cálculos en el software de uso libre R (105) utilizando la librería survival (106). Atendiendo al posible efecto del género, edad, grado histopatológico y localización agrupada de los tumores se realizó el análisis mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (107). La selección de las variables fue llevada a cabo mediante un procedimiento back Ward, luego de ajustados los modelos se verificó la validez del supuesto de proporcionalidad (108).

5.2 Resultados

Se estudiaron retrospectivamente 207 pacientes con COCE, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión planteados para el análisis de las variables clínico

morfológicas en estudio y un subgrupo de 99 pacientes para el análisis de la sobrevida y su correlación con dichos parámetros.

Los resultados del análisis univariado se muestran en el **Cuadro 1, 2 y Gráfico 1**, rango etario entre los 16 y 99 años, con una media de 63 años \pm 12.57, 41.5% entre los 41-60 años y 47.8% entre los 61-80 años. En cuanto al género 59.9% son masculinos, con una relación m:f de 1.5:1, en relación al grado histopatológico 44.4% fueron grado 1, 44.9% grado 2 y 10.6% grado 3. La localización más frecuente fue la lengua con el 26.6% y el reborde alveolar con un 23.7%.

Al realizar la asociación entre variables se observó que el grado histopatológico en relación al género y edad fue significativo, donde los hombres tienen mayor proporción de COCE grado 2 y las mujeres mayor proporción de grado 1 (p-valor de 0.031) **Tabla 4**; en cuanto a la edad, los mayores de 81 años con mayor proporción de COCE grado 3 disminuyendo los casos con grado 2 (p-valor 0.027) en **Tabla 5**.

En el análisis multivariado en relación a la localización no mostró asociación significativa, posiblemente debido a las múltiples agrupaciones de las localizaciones del COCE en la mucosa bucal, en este estudio se agruparon en 8 categorías. En las mujeres las localizaciones de mayor frecuencia fueron el reborde alveolar 28.9% y la lengua 26.5%, mientras que en los hombres la lengua fue 26.6% y 20.2% el reborde alveolar **Tablas 6, 7 y 8**.

Al analizar las localizaciones más frecuentes del COCE en un subgrupo (n=137) se observó que de los localizados en la mucosa yugal (n=26) el 61.5% se presentó en mujeres, mientras que los localizados en lengua (n=55), paladar (n=31) y piso de boca (n=22) fueron más frecuente en el género masculino con un 60%, 71% y 76.2% respectivamente **Cuadro 2** (p-valor: 0.023).

	Frecuencia absolutas	Frecuencias relativas
Grupo etario (media 63,63±12,57)	N	%
menos de 20 años	1	0.5
de 21 a 40 años	2	1.0
de 41 a 60 años	86	41.5
de 61 a 80 años	99	47.8
81 o más años	19	9.2
Género	N	%
Femenino	83	40.1
Masculino	124	59.9
Grado Histopatológico	N	%
Uno	92	44.4
Dos	93	44.9
Tres	22	10.6
Localización agrupada	N	%
Encía	6	2.9
Mucosa labial	6	2.9
Lengua	55	26.6
Mucosa yugal	26	12.6
Paladar	31	15.0
Piso de boca	22	10.6
Reborde alveolar	49	23.7
Trígono retromolar	12	5.8
Total	207	100

Cuadro 1. Frecuencias univariadas del COCE

	Lengua	Yugal	Paladar	Piso de boca	Total	p-valor: 0.023
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Género femenino	22 (40)	16 (61.5)	9 (29.)	5 (23.8)	55 (40,1)	
Género masculino	33 (60)	10 (38.5)	22 (71)	17 (76.2)	82 (59,9)	
Total	55 (100)	26 (100)	31 (100)	22 (100)	137 (100)	

Cuadro 2. COCE localización y género.

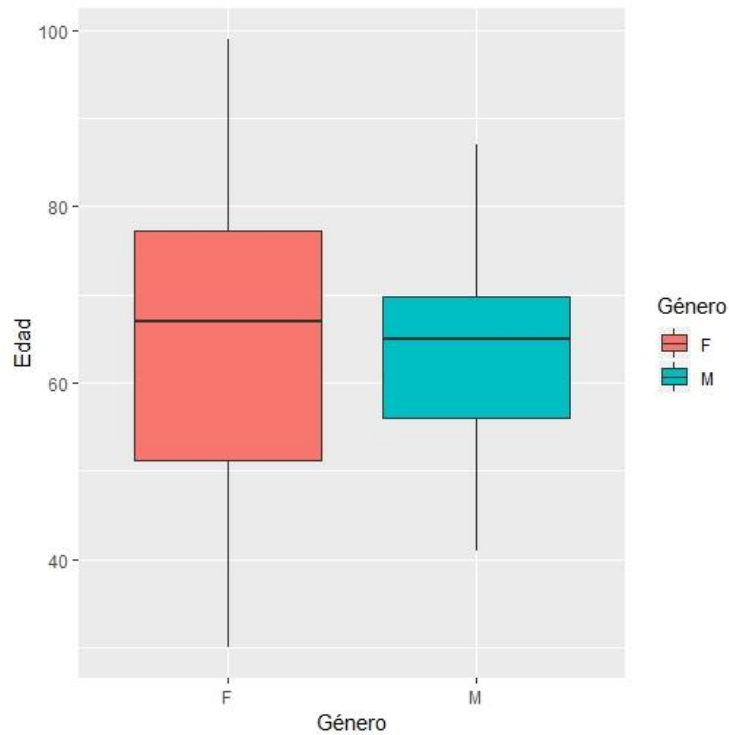


Gráfico 1. COCE distribución según género y edad

	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Total n (%)	<i>p-valor:0,031</i>
Género Femenino	46 (55.4)	27 (32.5)	10 (12)	83 (100)	
Género Masculino	46 (37.1)	66 (53.2)	12 (9.7)	124 (100)	
Total	92 (44.4)	93 (44.9)	22 (10.6)	207 (100)	

Tabla 4. Asociación entre grado histopatológico y género.

	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Total n (%)	<i>p-valor: 0,027</i>
Edad menos de 60 años	40 (44.9)	43 (48.3)	6 (6.7)	89 (100)	
de 61 a 80 años	44 (44.4)	43 (43.4)	12 (12.1)	99 (100)	
81 años o más	8 (42.1)	7 (36.8)	4 (21.1)	19 (100)	
Total	92 (44.4)	93 (44.9)	22 (10.6)	207 (100)	

Tabla 5. Asociación entre grado histopatológico y edad.

	Encía n (%)	Labio n (%)	Lengua n (%)	Yugal n (%)	Paladar n (%)	Piso boca n (%)	Rebor n (%)	Trígono n (%)	Total n (%)	<i>p</i> - valor: 0,241
Género Femenino	3 (3.6)	2 (2.4)	22 (26.5)	16 (19.3)	9 (10.8)	5 (6)	24 (28.9)	2 (2.4)	83 (100)	
Género Masculino	3 (2.4)	4 (3.2)	33 (26.6)	10 (8.1)	22 (17.7)	17 (13.7)	25 (20.2)	10 (8.1)	124 (100)	
Total	6 (2.9)	6 (2.9)	55 (26.6)	26 (12.6)	31 (15)	22 (10.6)	49 (23.7)	12 (5.8)	207 (100)	

Tabla 6. Asociación entre la localización y género.

	Encía n (%)	Labio n (%)	Lengua n (%)	Yugal n (%)	Paladar n (%)	Piso boca n (%)	Reborde n (%)	Trígono n (%)	Total n (%)	<i>p</i> - valor: 0,155
Menor a 60 años	5 (5,6)	2 (2,2)	26 (29,2)	10 (11,2)	10 (11,2)	7 (7,9)	24 (27)	5 (5,6)	89 (100)	
de 61 a 80 años	1 (1)	2 (2)	25 (25,3)	10 (10,1)	18 (18,2)	14 (14,1)	22 (22,2)	7 (7,1)	99 (100)	
81 años o más	0 (0)	2 (10,5)	4 (21,1)	6 (31,6)	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (15,8)	0 (0)	19 (100)	
Total	1 (0,8)	4 (3,4)	29 (24,6)	16 (13,6)	21 (17,8)	15 (12,7)	25 (21,2)	7 (5,9)	118 (100)	

Tabla 7. Asociación entre localización y edad.

	Encía n (%)	Labio n (%)	Lengua n (%)	Yugal n (%)	Paladar n (%)	Piso boca n (%)	Reborde n (%)	Trígono n (%)	Total n (%)	<i>p</i> - valor: 0,294
Grado 1	3 (3,3)	2 (2,2)	29 (31,5)	12 (13)	9 (9,8)	10 (10,9)	21 (22,8)	6 (6,5)	92 (100)	
Grado 2	3 (3,2)	3 (3,2)	22 (23,7)	8 (8,6)	18 (19,4)	10 (10,8)	24 (25,8)	5 (5,4)	93 (100)	
Grado 3	0 (0)	1 (4,5)	4 (18,2)	6 (27,3)	4 (18,2)	2 (9,1)	4 (18,2)	1 (4,5)	22 (100)	
Total	6 (2,9)	6 (2,9)	55 (26,6)	26 (12,6)	31 (15)	22 (10,6)	49 (23,7)	12 (5,8)	207 (100)	

Tabla 8. Asociación entre localización y grado histopatológico.

Para el análisis de sobrevida se trabajó con una muestra de 99 pacientes, entre los cuales se observó el evento de fallecimiento en 57 casos. El resto de los participantes correspondieron a censuras. Se construyó la curva de sobrevida que se presenta en la **Figura 2**, a partir de la cual se estimó que el tiempo medio de sobrevida fue de 2.36 años con un intervalo de confianza (1.60 – 8.24) y la tasa de sobrevida a los 5 años, sin considerar el estadio de la enfermedad fue del 43%.

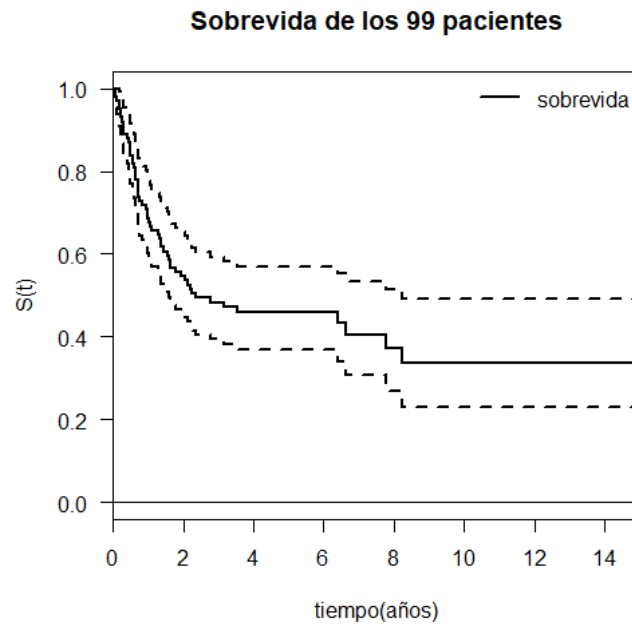


Figura 2. Curva de sobrevida, Kaplan-Meier.

En segunda instancia se planteó explicar el riesgo de fallecimiento en función del género, edad, grado histopatológico y localización, a través de modelos de riesgo proporcional. Se llevó a cabo un método de selección back Ward donde se encontró que la única variable significativa fue el grado histopatológico. El modelo final se presenta en el **Cuadro 3**, donde se observa que los participantes con diagnóstico de COCE grado 2 presentan casi el doble de riesgo de fallecer que los pacientes con COCE grado 1. Los pacientes con COCE grado 3 no resultaron significativamente diferentes de los COCE grado 1, la cohorte de COCE grado 3 a los 7 años aproximadamente del seguimiento mostró el evento de fallecimiento en el total de los casos; mientras que los COCE grado 1 cuentan con pacientes vivos al finalizar el estudio, en la **Figura 3** se presentan las curvas de sobrevida correspondientes a los resultados de este modelo.

	Coficiente	Riesgo	p-valor
Grado histopatológico 2	0,679	1,971	0,031
Grado histopatológico 3	0,086	0,109	0,860

Cuadro 3. Modelo final de riesgo proporcional de COX

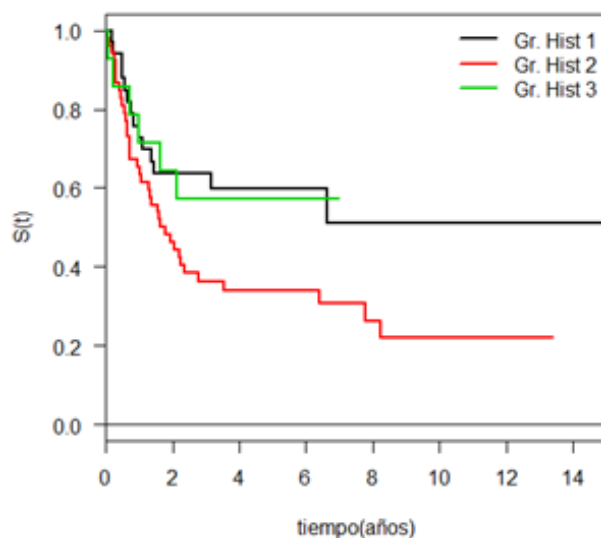


Figura 3. Curvas de supervivencia según grado histopatológico

6 Discusión

El estudio del COCE es de gran importancia debido a su alta morbilidad y mortalidad, siendo de gran utilidad obtener información relevante que permita comparar resultados con otros centros especializados en patología bucal, aportando conocimiento sobre la supervivencia y las características clínico-patológicas de los pacientes diagnosticados con COCE en un laboratorio de referencia en patología bucal.

El presente estudio permitió obtener información institucional para la FO de la UdelaR, estableciendo el perfil del COCE en dicha institución, obteniendo una base de datos importante para posteriores estudios.

En nuestro trabajo tuvimos algunas limitantes debido a la falta de registro adecuado en las fichas anátomo-patológicas, donde los clínicos no registran todos los datos del paciente, por ejemplo los hábitos como tabaco, alcohol y tamaño tumoral lo que dificulta la estadificación TNM y la evaluación de riesgo; perdiendo información relevante para un análisis más detallado. Aun así destacamos la importancia de tener para una cohorte de 99 pacientes el análisis de sobrevida, lo cual fue posible por contar con el registro del número de cédula de identidad, dato primordial para que el RNC nos proporcione la fecha de fallecimiento.

En este estudio, el 59.9% de los COCE afectó a los hombres, lo cual coincide con la literatura (20,45,109,110); con una relación hombre:mujer 1.5:1, a diferencia de un estudio en Brasil del INCA con una proporción mayor de 3.7:1 (30), en mayo de 2019 el RNC en Uruguay publicó que la incidencia para el cáncer buco-faríngeo en el período 2011-2015 fue de 10.17 para hombres y 2.81 en mujeres, expresado en tasas ajustadas cada 100.000 habitantes, con una proporción 3.6:1 hombres:mujeres (24), estos son coincidentes con los de incidencia del INCA Brasil donde la estimación para el período 2018-2019 fue de 10,86 y de 3,28 en hombres y mujeres respectivamente cada 100 habitantes (30). Los datos sobre mayor frecuencia en hombres coincide con lo reportado en GLOBOCAN 2018 (111) y por otros autores donde se evidencia que el COCE es dos o tres veces más frecuente en hombres que en mujeres en la mayoría de los grupos étnicos, con cierta tendencia en los últimos años al aumento del COCE en el género femenino debido al mayor consumo de tabaco, dicho dato podría explicar la relación masculino:femenino, 1,5:1 obtenida en nuestro estudio (6,36–38,45).

Un trabajo retrospectivo publicado en 2014 por Momares and col. con 217 pacientes diagnosticados con COCE entre los años 1989 y 2010, del departamento de Patología Oral de la Escuela de Odontología Universidad Mayor de Chile, mostró resultados

similares a los obtenidos en nuestro estudio, al compararlos se encontró que la población de hombres y mujeres así como la proporción entre ambos géneros fue casi idéntica; como también el rango etario y el promedio de edad. Al comparar los diferentes rangos etarios encontramos que los pacientes de 45 a 60 años en nuestro estudio representaron casi el doble (41.5%) de los diagnosticados en Chile (22.9%), mientras que en ellos se obtuvo una población más joven con cáncer, ya que los menores a 45 años fueron el 9.8% en comparación al 1.5% de nuestra población. La lengua y el reborde alveolar fueron las localizaciones más frecuentes para ambos estudios, con algunas diferencias en el resto de las localizaciones. Respecto al grado de diferenciación histológico ambos estudios encontraron que los grado 1 y 2 fueron más prevalentes que los de grado histológico 3, **Cuadro 4** (109).

	Chile (1989-2010) n:217	Uruguay (1982-2015) n:207
Género		
Masculino	59%	59.9%
Femenino	41%	40.1%
Relación m/f	1,4/1	1,5/1
Edad		
Rango etario	15 a 96 años	16 a 99 años
Promedio edad	64 ± 14.4 años	63 ± 12.57 años
Edad <45 años	9.8%	1.5%
45 a 60 años	22.9%	41.5%
> 60 años	67.3%	57%
Localización		
Lengua	37.6%	26.6%
Encía y reborde	17.1%	26.6%
Piso de boca	16.7%	10.6%
Grado Histopatológico		
Grado histológico 1	54%	44.4%
Grado histológico 2	36.7%	44.9%
Grado histológico 3	9.3%	10.6%

Cuadro 4. Cuadro comparativo sobre COCE estudio 2014 Universidad Mayor de Chile (109).

Al analizar la edad de presentación del COCE, en nuestro trabajo el promedio fue de $63 \pm 12,57$ años con un rango de 16 a 99 años, con una frecuencia de 41,5 % de los COCE entre los 41 y 60 años, aumentando a 47,8 % en el grupo de 61-80 años. Oliveira y col. en 2015 reportan en un Hospital Público de Uruguay un promedio de $60,75 \pm 11,26$ años, similar al observado en nuestro estudio (45). La literatura reporta que más del 90% de los COCE se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50% en individuos con más de 65 años, en nuestro estudio el 98.5% se presentó en individuos mayores de 40 años y el 57% mayores de 60 años (28,29,112).

Si analizamos la edad de presentación del COCE según el género podemos destacar que el 80% de las mujeres y el 96 % de los hombres tienen entre 41 y 80 años, de esos grupos más del 50% se encuentran en el rango de mayor edad (61 a 80 años), lo que muestra un comportamiento similar de presentación del COCE. A diferencia de lo que sucede en los grupos menores de 40 años, donde no existen registros de carcinomas en hombres, en el caso de los mayores de 81 años, las mujeres registran un número casi tres veces mayor a los hombres, **Gráfico 1**.

La localización de preferencia fue la lengua con un 26.6%, y coincide con la mayoría de los reportes, incluido un estudio publicado en 2017 por Cortegoso y col. del COCE en el Laboratorio de Anatomía Patológica del INCA del Uruguay (46). A diferencia la segunda localización más frecuente (reborde alveolar con 23,7%), no es similar a la encontrada en otra publicaciones, donde se destaca en segundo lugar al piso de boca y/o paladar (39–41,45) **Cuadro 1**.

La clasificación histopatológica de acuerdo a la OMS se ha usado durante décadas, principalmente para predecir el comportamiento clínico del COCE (5), de acuerdo a su diferenciación celular, pero su valor pronóstico es aún controvertido. De acuerdo a su grado de diferenciación, se clasifican histológicamente en neoplasias bien diferenciadas

(semejantes a sus células de origen), hasta una neoplasia mal diferenciada o anaplásica (que ha perdido los patrones celulares de su célula de origen), y siendo graduados como carcinomas bien diferenciados (G 1), moderadamente diferenciados (G 2) e indiferenciados (G 3). Diferentes sistemas de clasificación histológica como los de Broder (113), Anneroth (114), Bryne (113) y Jakobsson (115), consideran varios elementos histológicos como el grado de diferenciación celular, queratinización, el patrón y la profundidad de invasión entre otros (114). Entre los parámetros mencionados, el grado de diferenciación celular, queratinización y patrón de invasión se correlacionan con la tasa de supervivencia de los pacientes con COCE (84,116,117).

En nuestro estudio los COCE grados 1 y 2 de diferenciación celular fueron los más prevalentes 89,4%, al igual que otros estudios donde reportan igual distribución de los tipos histológicos 1 y 2 de COCE (41,109,117).

En un estudio realizado por Wei-ping Jie y col. publicado en 2018, se destaca que en una serie de casos donde la frecuencia de los grado 1 y 2 fue de 90,8%, un grupo de 9,2% sin especificar, los casos de COCE grado 3 fueron inexistentes (93). Otros estudios mostraron datos similares, Saira and col. en Pakistán para el período 2015-2016 mostró que la mayoría de los casos de COCE eran moderadamente diferenciados (52%) o bien diferenciados (42%) (118), mientras Gul and col. obtuvieron en un Hospital terciario del sur de Punjab India, un 43% de pacientes con COCE bien diferenciado, 38% de COCE moderadamente diferenciados y 20% de casos con COCE pobremente diferenciado o grado 3 (119). Leite y col. en 2018 en un estudio en el nordeste de Brasil de COCE de una población de bajo desarrollo económico, de 194 casos el 54,6% fueron carcinomas orales bien diferenciados, 37,1% grado 2 y 5,2% carcinomas indiferenciados o grados 3, este estudio reporta un perfil similar a nuestro estudio (120).

Al realizar la asociación entre las variables, se observa significancia estadística del grado histopatológico del COCE en relación al género y edad. Los hombres presentaron mayor proporción de carcinomas grado 2 y las mujeres mayor proporción de grado 1. A mayor edad, mayor proporción de carcinomas grado 3 con una disminución de los COCE grado 2.

Al estudiar la sobrevida de los pacientes, mediante el análisis de Kaplan-Meier, la sobrevida a los 5 años fue de 43%, similar a lo reportado por Momares y col. en Chile que fue del 46%, mientras que el tiempo medio de sobrevida para ellos fue de 6,9 años, superior al encontrado en nuestro estudio que fue de 2.36 años (109).

Otros autores para el COCE reportan una sobrevida que va del 30% a 50% (91,92,112). Esta cifra aumenta al 61% en aquellos pacientes menores de 45 años como lo reporta Fan y col. (121).

Oliveira y col. muestran una tasa de sobrevida global aún menor, con una supervivencia a los 5 años del 24%, mientras que en el estudio de supervivencia al comparar las curvas se obtuvo asociación significativa en los pacientes ≤ 60 o > 60 años, pero no hubo diferencias significativas según la historia previa y las cuatro regiones anatómicas más prevalentes (20). Bonfante y col. en 2014 en un estudio nacional del Sistema Único de Salud de Brasil en el período 2000-2006, reportan datos de sobrevida específica a cinco años para el cáncer de boca de 56 meses (4,6 años) y una sobrevida global a los cinco años de 32 meses (2,6 años), similar a la de nuestro estudio (2,36 años) (122). Otra investigación con 274 casos de la Universidad de Buenos Aires (Argentina) que evaluó la sobrevida global para el cáncer de boca, reportó una tasa del 39% a los 5 años (123).

7 Conclusiones, consideraciones finales y recomendaciones

El perfil del COCE en el período 1982-2015 en el LAPFO mostró predilección por el género masculino, con el 89,3% entre los 41 y 80 años con la mayoría de los casos entre la 6ta y 8va década de la vida y una media de 63 ± 12.57 años. La localización más frecuente fue la lengua con un 26.6%, seguida del reborde alveolar con un 23,7%; mientras que los grados histopatológicos bien diferenciados (Grado1) y moderadamente diferenciados (Grado 2) propuestos por la OMS constituyeron más del 85% de la población.

En cuanto al análisis de la sobrevida se estimó que la tasa de sobrevida a los 5 años fue del 43%, con un tiempo mediano de 2.36 años. Al analizar las edades de presentación del COCE de acuerdo al género, se destaca que el mayor porcentaje de mujeres se encuentra después de los 61 años, mientras que los hombres presentan el 45 % después de los 41 años.

Frente al análisis de las variables se encontró significancia estadística observándose que los hombres tienen mayor proporción de COCE grado 2 y las mujeres mayor proporción de grado 1; mientras que, a mayor edad, mayor proporción de COCE grado 3 disminuyendo la proporción de casos de grado histológico 2.

El estudio del COCE en Uruguay es escaso, principalmente en lo referido al pronóstico y la sobrevida de los pacientes con cáncer bucal, estudios retrospectivos como el realizado cuentan con limitaciones importantes debido a la falta de historias clínicas completas y fundamentalmente a la falta de seguimiento de los pacientes.

Considerando la importancia del COCE en cuanto a su alta mortalidad y morbilidad, los profesionales de la salud deberíamos considerar la importancia de la detección temprana de estas lesiones y la importancia de la educación sobre los factores de riesgo del COCE ya conocidos.

Es necesario diseñar programas de detección temprana del COCE y educar a la población acerca del mayor riesgo de desarrollar este cáncer cuando existe tabaquismo y alcoholismo; así como concientizar y capacitar a los profesionales de la salud, quienes tienen la posibilidad de detectar más tempranamente los cambios en la mucosa de la cavidad bucal, teniendo en cuenta que uno de los factores más importantes en relación al mal pronóstico del COCE, es el diagnóstico tardío.

8 Referencias Bibliográficas

1. Skrinjar I, Brailo V, Vidovic-Juras D, Vucicevic-Boras V, Milenovic A. Evaluation of pretreatment serum interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha as a potential biomarker for recurrence in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2018 Aug 2];20(4):e402-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858079>
2. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2015.
3. Boscolo-Rizzo P, Zorzi M, Mistro A Del, Da Mosto MC, Tirelli G, Buzzoni C, et al. The evolution of the epidemiological landscape of head and neck cancer in Italy: Is there evidence for an increase in the incidence of potentially HPV-related carcinomas? *PLoS One*. 2018;
4. Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S, et al. Changing Trends in oral cancer - a global scenario. *Nepal J Epidemiol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Aug 2];6(4):613–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28804673>
5. Adel K, El-Naggar, John K.C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata PJS. World Health Organization classification of tumours: Pathology & genetics Head and Neck Tumours. 2017;(4):109–11. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429504011148>

6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Jul 13];65(2):87–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
7. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer [Internet]. Vol. 45, *Oral Oncology*. 2009 [cited 2018 Jul 13]. 309-316 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804401>
8. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. 2016. 849 p.
9. Licitra L, Locati LD, Bossi P, Cantù G. Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2004 May [cited 2018 Jul 13];16(3):236–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069319>
10. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AAHK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and etiology. *Periodontol 2000* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Jul 13];57(1):19–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0757.2011.00401.x>
11. Leon Barnes MD, John W. Eveson MD, Peter Reichart MD, David Sidransky MD. *World Health Organization classification of tumours: Pathology & genetics Head and Neck tumours*. 2005;(1).
12. El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ, International Agency for Research on Cancer. *WHO classification of head and neck tumours* [Internet]. 4th ed. 2017 [cited 2019 Feb 7]. 347 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
13. Satheesh K Bandhary¹, Veena Shetty², Marina Saldanha¹, * PG, Devananda

- Devegowda4, Pushkal S R4, et al. Detection of Human Papilloma Virus and Risk Factors among Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Attending a Tertiary Referral Centre in South India. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18];19:1325–30. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031850/pdf/APJCP-19-1325.pdf>
14. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health* [Internet]. 2006 [cited 2018 Dec 18];29(3):193–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17373408>
 15. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology*. 912 p.
 16. Zini A, Czerninski R, Sgan-Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2010 Apr 16 [cited 2018 Jul 13];39(4):299–305. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0714.2009.00845.x>
 17. Departamento. V ATLAS DE MORTALIDAD POR CANCER EN URUGUAY- Periodo 2009-2013. Com Honor LUCHA CONTRA EL CANCER Regist Nac Cáncer.
 18. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Aug 2];15(6):388–99. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1601-0825.2009.01563.x>
 19. Silva Ayçaguer LC. Una ceremonia estadística para identificar factores de riesgo. *Salud Colect* [Internet]. 2005 [cited 2018 Aug 2];1:309–22. Available from:
<https://www.scielosp.org/pdf/scol/2005.v1n3/309-322/es>
 20. Roberto De Oliveira L, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira Incidence

- and survival profile of patients with oral squamous cell carcinoma in a Brazilian population. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(5):385–92.
21. Magali Estrada Perea LI, Aurélio Peres MI, Fernando Boing III A, Leopoldo Ferreira Antunes JI, Magali Estrada Perea L, Reitor João David Ferreira Lima Rua Delfino Conti C. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2018;52:10. Available from: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000251>
 22. IARC W. GLOBAL CANCER OBSERVATORY
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/858-uruguay-fact-sheets.pdf>. 2018.
 23. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An la Fac Med.* 2017;4(1):04-66.
 24. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer. *Regist Nac del Cáncer, Com Honor Lucha Contra el Cáncer.* 2019;1–61.
 25. Uruguay E EL, Barrios Mariela Garau Rafael Alonso Carina Musetti E. IV ATLAS DE INCIDENCIA DEL CANCER REGISTRO NACIONAL DE CANCER COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER 2014. 2014; Available from: www.comisioncancer.org.uy
 26. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5).
 27. Teni T, War SPA, Sanghvi V, Saranath D. Expression of Bcl-2 and Bax In Chewing Tobacco-Induced Oral Cancers and Oral Lesions from India. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2002 [cited 2018 Dec 18];8(2). Available from: <http://www.webio.hu/por/2002/8/2/0109>

28. Shridhar K, Rajaraman P, Koyande S, Parikh PM, Chaturvedi P, Dhillon PK, et al. Trends in mouth cancer incidence in Mumbai, India (1995-2009): An age-period-cohort analysis. Trends mouth cancer Incid Mumbai [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 18]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
29. Baruch Salgado-Ramírez MM, César Gamaliel Rivera-Martínez MM, en Inés Altamirano-Díaz QC, Salgado-Ramírez B. Frecuencia de carcinoma de cavidad oral en un Hospital de tercer nivel. Rev Sanid Milit Mex [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 18];68(3):172–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2014/sm143f.pdf>
30. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. In 2017 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
31. En A, -García V G, Martínez B. García-García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día Cáncer oral: Puesta al día Update in oral cancer [Internet]. Vol. 25, Av. Odontoestomatol. 2009 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n5/original1.pdf>
32. Kakasheva-Mazhenkovska L, Kostovski M, Gjokik G, Janevska V. Assessment of Density of Neovascularization in Lower Lip Squamous Cell Carcinoma in Relation To Neoplasm Differentiation Grade in Patients with and without Neck Lymph Nodes Metastasis the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International Licens. Maced J Med Sci [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 19];7(1):19–23. Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.007>
33. Lillia Magali Estrada PereaI, Marco Aurélio PeresII, Antonio Fernando BoingIII JL, Ferreira AntunesIV. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. Rev Saude Publica [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18];52:10.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802649/pdf/0034-8910-rsp-S1518-52-87872018052000251.pdf>

34. Sharma S, Satyanarayana L, Asthana S, Shivalingesh KK, Goutham BS, Ramachandra S. Oral cancer statistics in India on the basis of first report of 29 population-based cancer registries. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18];22(1):18–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29731552>
35. Boscolo-Rizzo P, Zorzi M, Mistro A Del, Da Mosto MC, Tirelli G, Buzzoni C, et al. The evolution of the epidemiological landscape of head and neck cancer in Italy: Is there evidence for an increase in the incidence of potentially HPV-related carcinomas? 2018 [cited 2018 Dec 18]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192621>
36. Oral Cavity and Pharynx Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
37. Rivera C. Review Article Essentials of oral cancer [Internet]. Vol. 8, *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 [cited 2019 Feb 19]. Available from: www.ijcep.com/
38. Chan MH, Wang F, Mang W kong, Tse LA. Sex Differences in Time Trends on Incidence Rates of Oropharyngeal and Oral Cavity Cancers in Hong Kong. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2018 Dec 29 [cited 2019 Feb 19];127(12):895–902. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003489418802287>
39. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i9/medoralv13i9p544.pdf>
40. Siriwardena BSMS, Tilakaratne A, Amaratunga EAPD, Tilakaratne WM. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2018 Dec 18];42(8):831–6.

Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837505003477?via%3Dihub>

41. Muradás Girardi F, Fuga GR, Callai T, Fernandes Bianchi M, Girardi FM. Histopathological differences between genders in patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Biomed Res [Internet]*. 2017 [cited 2018 Dec 18];37(3):147–50. Available from: <http://seer.ufrgs.br/hcpahttp://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.72986>
42. Francisco Gallegos Hernández J. Anales de Otorrinolaringología Mexicana FACTOR PRONÓSTICO. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN. *An Orl Mex*. 2017;62(3):197–208.
43. S Kantola, M Parikka, K Jokinen, K Hyrynkangas, Y Soini O-PA and TS. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Cancer [Internet]*. 2000 [cited 2019 Oct 24];83(5):614–9. Available from: <http://www.idealibrary.com>
44. Jadhav KB, Gupta N. Clinicopathological prognostic indicators of oral squamous cell carcinoma: Need to understand and revise. Vol. 5, *North American Journal of Medical Sciences*. 2013. p. 671–9.
45. OLIVEIRA MLC, WAGNER VP, SANT’ANA FILHO M, CARRARD VC, HUGO FN, MARTINS MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Braz Oral Res*. 2015 Jun 13;29(1):1–8.
46. Aurita Veronica, Beovide CORTEGOSO1, Natalia Koerich LAUREANO2, Alessandra Dutra da SILVA2 3, Chris Krebs DANILEVICZ2, Alessandra Sellinger MAGNUSSON2, et al. Cell proliferation markers at the invasive tumor front of oral squamous cell carcinoma: comparative analysis in relation to clinicopathological parameters of patients. *J Appl Oral Sci [Internet]*. 2017 [cited 2019 May 17];25(3):318–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0238>
47. Jainkittivong A, Swasdison S, Thangpitsityotin M, Langlais RP. Oral squamous cell

- carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2018 Dec 18];10(5):E033-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838608>
48. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2018 Dec 18];46(6):414–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837510000989?via%3Dihub>
49. Cantín López M, Suazo Galdames I, Venegas Rojas B, Zavando Matamala D. Carcinoma de células escamosas de labio inferior: Asociación entre grado de angiogénesis, graduación histológica y frente de invasión tumoral. *Int J Morphol*. 2008;26(1):77–82.
50. Bryne M, Eide GE, Lilleng R, Langmark F, Thrane PS, Dabelsteen E. A multivariate study of the prognosis of oral squamous cell carcinomas. Are blood group and hemoglobin new prognostic factors? *Cancer* [Internet]. 1991 Nov 1 [cited 2019 Oct 24];68(9):1994–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913548>
51. José Darío Sánchez López, Clara Chamorro Santos JEL-C, Laseca EV. Histopathologic factors in the squamous carcinoma of tongue. *Revi esp patol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Oct 24];39(2):99–104. Available from: <http://www.patologia.es/volumen39/vol39-num2/39-2n06.htm>
52. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D, Bosetti C, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(3).
53. Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, Kumar N, Vidhyadharan S, Vijayan SN, et al. Predictors of locoregional control in stage I/II oral squamous cell carcinoma classified by AJCC 8th edition. *Eur J Surg Oncol*. 2019;(xxxx).
54. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cubana Estomatol*. 2016;53(3):128–45.

55. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
56. Crispian Scully. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 8];16 (3):e30. Available from: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv16_i3_p306.pdf
57. Alvarado-Solórzano AM, Restrepo-Escudero MT, Bascones A, SJM, Aguado A., suárez J.M. Cáncer y precáncer oral. Bases clínico-quirúrgicas y moleculares. Ediciones Avances. 1ª Edición. 2003. 2016;2:167–85.
58. Fabiana VARGAS-FERREIRA¹, Fernanda NEDEL², Adriana ETGES³, Ana Paula Neutzling GOMES³, Cristiane FURUSE³, Sandra Beatriz Chaves TARQUINIO. Etiologic Factors Associated with Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smokers and Non-Alcoholic Drinkers: A Brief Approach. *Braz Dent J* [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 8];23(5):586–90. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bdj/v23n5/v23n05a20.pdf>
59. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Oct 8];41(3):244–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743687>
60. Hanahan D, Weinberg RA, Weaver VM, Jain RK, Martin JD, Stylianopoulos T, et al. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
61. Xiaoge Jiang, Jiixin Wu, Jiexue Wang RH. Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. *Tob Induc Dis* 2019;17(April)29 [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6752112/pdf/TID-17-29.pdf>
62. WHO | Cancer prevention. WHO [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 8]; Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/en/>
63. Datta, Patil, Patel, Babu, Raja, Nanjappa, et al. Chronic Exposure to Chewing Tobacco

- Induces Metabolic Reprogramming and Cancer Stem Cell-Like Properties in Esophageal Epithelial Cells. *Cells*. 2019;8(9):949.
64. Li Y, Yang H, Cao J. Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population—A Systematic Review and Meta-Analysis. Hartling L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Apr 15 [cited 2019 Oct 8];6(4):e18776. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0018776>
 65. Tsai ST, Wong TY, Ou CY, Fang SY, Chen KC, Hsiao JR, et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(10).
 66. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* [Internet]. 1983 Dec [cited 2018 Dec 18];12(6):418–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6325356>
 67. Chocolatewala NM, Chaturvedi P, Rangoonwala MA. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: An Indian perspective. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 18];5(2). Available from: <http://www.cancerjournal.net>
 68. Bijina B, Ahmed J, Shenoy N, Ongole R, Shenoy S, Baliga S. Detection of human papilloma virus in potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity and a study of associated risk factors. *South Asian J Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 18];5(4):179. Available from: <http://journal.sajc.org/text.asp?2016/5/4/179/195337>
 69. Holmes BJ, Wenig BM. Virus-associated carcinomas of the head & neck: Update from the 2017 WHO classification. *Ann Diagn Pathol*. 2018;38(October 2018):29–42.
 70. COMITÉ DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO CCCC Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba.
 71. Benevides GM. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue:

- A global study. *HEAD & NECK*—DOI 101002/HED Febr. 2017;297–304.
72. Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L RM. Trends in oro-pharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer*. 2010;116:2635–2644.
 73. Br€agelmann J, Dagogo–Jack I, El Dinali M et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol*. 2013;49:525–533.
 74. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). Vol. 51, *Oral Oncology*. 2015.
 75. Salazar CR, Smith R V, Garg MK, Haigentz M, Schiff BA, Kawachi N, et al. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma survival: a comparison by tumor site and initial treatment. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2018 Jul 13];8(1):77–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12105-013-0486-4>
 76. Muthukrishnan A, Bijai Kumar L. Actinic cheilosis: Early intervention prevents malignant transformation. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:2–5.
 77. José Nicolau GHENO, Marco Antonio Trevizani MARTINS, Maria Cristina MUNERATO, Fernando Neves HUGO, Manoel SANT’ANA FILHO, Camila WEISSHEIMER, et al. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. *Braz Oral Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 8];29(1):1–6. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bor/v29n1/1807-3107-bor-29-1-1807-3107BOR-2015vol290093.pdf>
 78. Andreotti CM, Andreotti M, Natália Rodrigues A, Maria Nunes Cardoso L, de Oliveira

- Figueiredo RA, Eluf-Neto J, et al. Ocupação e câncer da cavidade oral e orofaringe. *Cad Saúde Pública*, Rio Janeiro. 2006;22(3):543–52.
79. Ji, Jianguang MD; Hemminki, Kari MD P. Occupation and Upper Aerodigestive Tract Cancers: A Follow-Up Study in Sweden. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2005 [cited 2018 Dec 18];47(8):785–95. Available from: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.32.0a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8ca9c2ed569e2a6bcb70ccb0f78997e6c25e6b05fe28901eb5948ef381427eb46469639ac4f3e0699df74022d94774451e3328ba3a8c546f79106dbfe095c887eb74e1b421d4f4cbb1b2c10750dfb095ed35aec7d4edd2cb2b1d7a048a22>
80. Martins JD, Andrade JOM, Freitas VS, de Araújo TM. Determinantes sociais de saúde e a ocorrência de câncer oral: Uma revisão sistemática de literatura. *Rev Salud Publica*. 2014;16(5):786–98.
81. Sakamoto AJ, Brizon VSC, Bulgareli JV, Ambrosano GMB, Hebling E. Influence of municipal socioeconomic indices on mortality rates for oral and oropharyngeal cancer in older adults in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22.
82. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2019 May 21];67(2):122–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21389>
83. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Vol. 91, *Mayo Clinic Proceedings*. 2016.
84. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2018;62(1):47–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.003>
85. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B et al. Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA*

- Cancer J Clin. 2017;67:122–37.
86. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 May 21];62(1):47–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011853217300903>
 87. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):47–58.
 88. Lee NCJ, Eskander A, Park HS, Mehra S, Burtness BA, Husain Z. Pathologic staging changes in oral cavity squamous cell carcinoma: Stage migration and implications for adjuvant treatment. *Cancer* [Internet]. 2019;cncr.32161. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32161>
 89. Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2018 Dec 18];79(1–2):19–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-2197.2008.04791.x>
 90. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* [Internet]. 1994 Nov 1 [cited 2018 Dec 18];168(5):494–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7977983>
 91. Bórquez PM, Capdeville FF, Madrid AM, Veloso MO, Cárcamo MP. Sobrevida global y por estadíos de 137 pacientes con cáncer intraoral. Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer* [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rhcir/v63n4/art03.pdf>
 92. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wü nsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology

- (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 18];28:2843–51. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834132/pdf/mdx486.pdf>
93. Jie W, Bai J, Li B. Clinicopathologic Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma After 125 I Interstitial Brachytherapy. *Technol Cancer Res Treatmen* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 19];17:1–5. Available from: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
94. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: Increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005;103(9):1843–9.
95. Mydlarz WK, Hennessey PT, Califano JA. Advances and Perspectives in the Molecular Diagnosis of Head and Neck Cancer. [cited 2018 Dec 18]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811380/pdf/nihms-146226.pdf>
96. Yanik EL, Katki HA, Silverberg MJ, Manos MM, Engels EA, Chaturvedi AK. Leukoplakia, oral cavity cancer risk, and cancer survival in the U.S. elderly. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 18];8(9):857–63. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560597/pdf/nihms708032.pdf>
97. León X, Martínez V, López M, García J, Venegas M del P, Esteller E, et al. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2018 Dec 18];34(12):1716–9. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/hed.21977>
98. Kingsley K, O’Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health* [Internet]. 2008 Mar 10 [cited 2018 Jul 13];8(1):87. Available from:
<http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-8-87>
99. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified

- squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963–8.
100. Feller LL, Khammissa RRAG, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: Pathobiology. *Cancer Cell Int*. 2013;13(1):1–8.
 101. Eljabo N, Nikolic N, Carkic J, Jelovac D, Lazarevic M, Tanic N, et al. Genetic and epigenetic alterations in the tumour, tumour margins, and normal buccal mucosa of patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(8):976–82.
 102. Clark DJ, Mao L. Understanding the Surgical Margin. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;29(3):245–58.
 103. Fisher RA. Mathematics of a Lady Tasting Tea. *World Math Vol III, Part VIII*. 1956;III:1514–21.
 104. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations
NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS*
[Internet]. Vol. 53, Source: *Journal of the American Statistical Association*. 1958 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://web.stanford.edu/~lutian/coursepdf/KMpaper.pdf>
 105. R: A Language and Environment for Statistical Computing URL <https://www.R-project.org/>.
 106. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data : extending the Cox model*. 350 p.
 107. Cox DR. Regression Models and Life-Tables [Internet]. Vol. 34, *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1972 [cited 2018 Dec 18]. Available from: http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/cox_1972.pdf
 108. GRAMBSCH PM, THERNEAU TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* [Internet]. 1994 Sep 1 [cited 2018 Dec 18];81(3):515–26. Available from: <https://academic.oup.com/biomet/article->

lookup/doi/10.1093/biomet/81.3.515

109. Drs. Bárbara Momares D.1, Gabriela Contreras C.1, Benjamín Martínez R.1, Nicolás Ávalos J.2, Leonardo Carmona R.3. SOBREVIDA EN CARCINOMA ESPINOCELULAR DE MUCOSA ORAL: ANÁLISIS DE 161 PA. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 10];66(6):568–76. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v66n6/art10.pdf>
110. Caroline Campos França¹, Giseli Cristina Duarte², Diurianne André Destéfani Monteiro³, Alessandro Augusto Lopes Santana da Silva³ SMHA de A. Perfil epidemiológico dos participantes do Programa de diagnóstico e prevenção do câncer de boca em Mato Grosso RESUMO. *Arq Odontol*, Belo Horiz. 2011;47(2):90–94,.
111. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2019 Feb 25];ijc.31937. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
112. Álvarez Arias D, Munyo Estefan A, Borche G, Rodríguez Sande V, Cuello M. Cáncer de cabeza y cuello en Uruguay. Análisis de sobrevida en dos centros de referencia. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16];34(1):21–8. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v34n1/1688-0390-rmu-34-01-00042.pdf>
113. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1989 Sep [cited 2019 Oct 15];18(8):432–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01339.x>
114. ANNEROTH G, BATSAKIS J, LUNA M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 1987 Jun 1 [cited 2019 Oct 15];95(3):229–49. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0722.1987.tb01836.x>

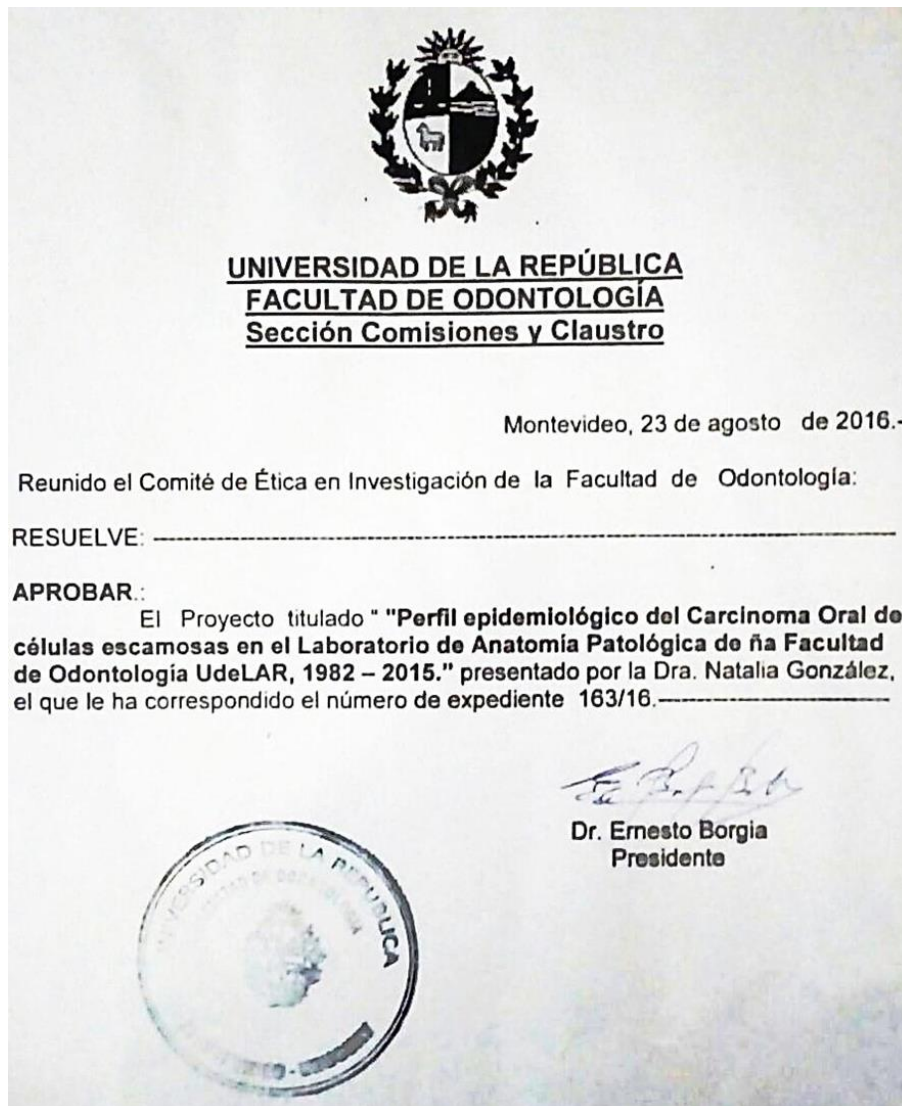
115. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* [Internet]. 1984 Dec 15 [cited 2019 Oct 15];54(12):2995–3001. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6498773>
116. Gregory T. Wolf, Douglas B. Chepeha, Emily Bellile, Ariane Nguyen, Daffyd Thomas JM. Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) and Prognosis in Oral Cavity Squamous Carcinoma: A Preliminary Study. *Oral Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 15];51(1):90–5. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268429/pdf/nihms-632273.pdf>
117. Nasim Tagahavi IY. Prognostic Factors of Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical, Histologic, Genetic and Molecular Concepts. *Arch Iran Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 15];18(5). Available from:
<http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/15/18/5/0010.pdf>
118. Saira,1 Muhammad Fiaz Khan,2 Muhammad Rauf Khattak,3 Rawail Ahmed 4 Sajid Malik5. Epidemiological and clinical correlates of oral squamous cell carcinoma in patients from north-west Pakistan. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 8];Vol. 69(No. 8). Available from: <https://jpma.org.pk/PdfDownload/9264>
119. Gul H, Asif F, Ghaffar I, Anwar MA, Tayyab MA, Kashif M. Epidemiology and pathological trends in oral squamous cell carcinoma in a local tertiary care hospital. *Int J Community Med Public Heal*. 2017;4(12):4440.
120. Leite AA, Leonel ACL da S, de Castro JFL, Carvalho EJ de A, Vargas PA, Kowalski LP, et al. Oral squamous cell carcinoma: A clinicopathological study on 194 cases in northeastern Brazil. A cross-sectional retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(2):165–9.

121. Yi Fan,Lei Zheng, Ming-Hui Mao, Ming-Wei Huang, Shu-Ming Liu J, Zhang,Sheng-Lin Li,Lei Zheng1 J-GZ. Survival Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Subgroup of Young Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 15];15(20):8887–91. Available from:
http://journal.waocp.org/article_30012_a1b97e635ec1dbdb8b86805c8bcd98b4.pdf
122. Bonfante GM da S, Machado CJ, Souza PEA de, Andrade EIG, Acurcio F de A, Cherchiglia ML. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(5):983–97.
123. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML CR, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: a study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. 2008; *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:E544-8.

9 Anexo

Aprobación del Comité de Ética

Constancia de aprobación del Comité de Ética en el expediente número 163/16, el 23 de agosto de 2016.



10 Apéndice

Nº CASO (AÑO)	CÉDULA IDENTIDAD	EDAD	GÉNERO	LOCALIZACIÓN	GRADO HISTOPATOLÓGICO	SOBREVIDA	CAUSA DE MUERTE

Tabla 3. Excel para registro de datos

11 Artículo científico para publicación

El manuscrito del artículo científico fue sometido a la Revista Odontoestomatología de la Facultad de Odontología de la UdelaR (enviado 29 de octubre de 2019).