COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER ORAL EN SANTIAGO DE CALI-COLOMBIA, DE 1962 A 2007

NATALIA ARAGÓN VÉLEZ

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGÍA
SANTIAGO DE CALI
2013

COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER ORAL EN SANTIAGO DE CALI-COLOMBIA, DE 1962 A 2007

Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de Magíster en Epidemiología

Director del Trabajo
Luis Eduardo Bravo

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGÍA
SANTIAGO DE CALI
2013

DEDICATORIA

Al profesor Luis Eduardo Bravo por el apoyo, la paciencia y su inmensa generosidad con el trabajo llevado a cabo hasta hoy.

A mis compañeros de maestría en Epidemiología (2011 B) que sin darse cuenta me ayudaron y enseñaron innumerables cosas que aportaron para llegar aquí.

Y a mi familia que sacrificó innumerables momentos para que este sueño fuera una realidad….

RECONOCIMIENTOS

El presente proyecto fue realizado con el apoyo de:

- Registro Poblacional de Cáncer en Cali (RPCC), Departamento de Patología Universidad del Valle
- Escuela de Odontología, Universidad del Valle
- Luz Stella García, Msc Epidemiología Universidad del Valle. RPCC
- Paola Collazos, Universidad del Valle. RPCC
- Dora Ordoñez Daza, Esp. Cirugía Oral y Patología. Escuela de Odontología Universidad del Valle.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dora Ordoñez por su ayuda incondicional e innumerables enseñanzas en todo el camino corrido y recorrido.

A todos mis profesores de maestría por su gran labor como proveedores de todas las herramientas académicas y científicas para el que hacer de un epidemiólogo.

A la Dra. Olga Lucía Gómez por toda su motivación constante frente a todos los procesos de investigación durante la maestría.

A la Dra. Lyda Osorio por sus valiosos aportes y recomendaciones al presente trabajo.

Al personal de trabajo del RPCC por su incondicional apoyo y apropiación de todos los procesos que ayuden a tener en otro nivel las acciones de su área de trabajo.

A la Escuela de Odontología de la Universidad del Valle por apoyar este proceso de investigación y alianza académica con el RPCC.

TABLA DE CONTENIDO

Página

RESUMEN……. 12
INTRODUCCIÓN……. 15
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA …….. 16
2. OBJETIVOS…….. 18
2.1 Objetivo general…… 18
2.2 Objetivos específicos…… 18
3. MARCO TEORICO……... 19
4. ESTADO DEL ARTE……... 22
4.1 Incidencia ……. 22
4.2 Mortalidad…….. ……. 27
4.3 Supervivencia……..…….. 28
5. METODOLOGÍA……... 30
5.1. Tipo de estudio …… 30
5. 2 Área de estudio…… 30
5.3 Población y muestra ……..……. 30
5.3.1 Población de estudio……..…… 30
5.3.2 Muestra de estudio……..…… 31
5.3.2.1 Criterios de inclusión……..…….. 31
5.3.2.2 Criterios de exclusión……. 31
5.4 Recolección de la información……. 32
5.4.1 Definición operacional de las variables……. 32
5.4.2 Fuente…….. 33
5.4.3 Control de calidad de los datos…… 33
5.4.4 Administración de los datos……..…… 34
5.5 Análisis de la información…… 34

5.5.1 Estimación de tasas de incidencia y mortalidad…… 34
5.5.2 Análisis de tasas de incidencia y mortalidad…… 36
5.5.3 Análisis de supervivencia…… 36
5.5.3.1 Casos incluidos…… 37
5.5.3.2 Seguimiento…… 37
5.5.3.3 Análisis estadístico…….. 39
5.6 Consideraciones éticas…… 40
6. RESULTADOS …… 41
6.1 Incidencia de cáncer oral en Cali 1962-2007…… 41
6.1.1 Localización de tumores…… 41
6.1.2 Morfología de las neoplasias malignas…… 42
6.1.3 Cambios en la incidencia de cáncer oral…… 42
6.2 Mortalidad por cáncer en Cali de 1962-2007…… 45
6.2.1 Mortalidad según localización…… 46
6.2.2 Tendencias de mortalidad por cáncer oral…….. 47
6.3 Supervivencia de cáncer oral en Cali de 1998-2007…… 48
6.3.1 Supervivencia relativa para cáncer oral en Cali de 1998-2007……..
6.3.2 Análisis de riesgos proporcionales, para supervivencia por cáncer 48
oral en Cali 1998-2007…….. 50
7. DISCUSIÓN…….. 54
8. CONCLUSIONES…… 61
9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES…….. 62
10. BIBLIOGRAFÍA…… 64

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla No. 1. Códigos incluidos en el análisis de incidencia y mortalidad en Cali 1962-2007, según su localización (CIE-O-3)……30

Tabla No. 2 Definicion operacional de las variables para incidencia, mortalidad y supervivencia de cáncer oral en cali 1962-2007 32

Tabla No. 3 Cali, Colombia. Distribución de frecuencias (%) incidencia de 1962-2007 por tumores malignos de cavidad oral según edad y localización. 42

Tabla No. 4 Cali, Colombia. Tasas de incidencia de cáncer oral según sub-localización, grupo de edad, morfología y sexo durante el periodo 1962-2007..... 46

Tabla No. 5 Cali, Colombia. Distribución de frecuencias (%) del número de muertes (Mortalidad, 1984-2011) por tumores malignos de cavidad oral según edad y localización…….....47

Tabla No. 6 Cali, Colombia. Tasas de mortalidad por cáncer oral según sub-localización, grupo de edad, morfología y sexo durante el periodo 1984-2011……..…49

Tabla No. 7 Cali, Colombia. Características de 661 casos de cáncer oral analizados para supervivencia durante el periodo 1998-2007. 50

Tabla No. 8 Cali, Colombia. Proporción de supervivencia a 1, 3 y 5 años según período, edad, estrato socioeconómico, sexo y tipo de tumor en casos de cáncer oral en Santiago de Cali, 1998-2007…….53

Tabla No. 9 Cali, Colombia. Razón de peligro de morir por cáncer oral basado en un modelo con sexo, edad, periodo, estrato socioeconómico y tipo de tumor 1998-2007……54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo para la prevención y control del cáncer, Instituto Nacional de Cancerología 2012……19

Figura 2. Niveles de intervención según la historia natural de la enfermedad (Leavel y Clark)……..22

Figura 3. Mapa de tasas de incidencia estandarizadas de cáncer oral todas las edades para ambos sexos a nivel mundial, GLOBOCAN 2008……..24

Figura 4.Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad de cáncer oral y faríngeo de todas la edades para ambos sexos, GLOBOCAN, 2008……27

Figura 5. Cali, Colombia. Tendencias de las tasas de incidencia de cáncer oral según sexo, 1962-2007……..43

Figura 6. Cali, Colombia. Tendencias de las tasas de incidencia de cáncer oral según localización, 1962-2007……..44

Figura 7. Cali, Colombia. Tendencias de incidencia de cáncer oral según sexo y tipo de diagnóstico morfológico, 1962-2007……44

Figura 8. Cali, Colombia. Tendencias de incidencia de cáncer oral según sexo y grupo de edad, 1962-2007……45

Figura 9. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según sexo, 1984-2011……48

Figura 10. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según localización del tumor, 1984-2011……..48

Figura 11. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según edad, 1984-2011……49

Figura 12. Cali, Colombia. Supervivencia relativa al cáncer oral por sexo, 1998-2007……51

Figura 13. Cali, Colombia. Supervivencia relativa al cáncer oral por grupo de edad, 1998-2007……51

Figura 14. Cali, Colombia. Supervivencia relativa al cáncer oral por estrato socioeconómico, 1998-2007……52

Figura 15. Cali, Colombia. Supervivencia relativa al cáncer oral según tipo de tumor, 1998-2007……52

Figura 16. Cali, Colombia. Cox-Snell, bondad de ajuste del modelo de supervivencia al cáncer oral, 1998-2007……55

ANEXOS

1. Encuesta de morbilidad por cáncer RPCC, Departamento de patología, Universidad del Valle.

RESÚMEN

Introducción:

El cáncer oral es una de las enfermedades de cabeza y cuello que amenaza la vida. La mayoría de los casos de cáncer oral ocurren en países en vías de desarrollo y representan el 4% de todos los tipos de cáncer. Al momento del diagnóstico se encuentran en estadios avanzados y ocasionan del 3% - 10% de la mortalidad por cáncer. El cáncer oral es más frecuente en hombres y el 90% corresponden a carcinoma escamocelular (CE). En países desarrollados, el cáncer oral tiene una supervivencia de un 80-90% por ciento en etapas iniciales, y en una etapa tardía de la enfermedad la tasa de letalidad es casi del 45%. El objetivo de este estudio es caracterizar y describir las tendencias de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral y hacer un análisis de supervivencia del cáncer oral en Santiago de Cali - Colombia, con la información del Registro Poblacional de Cáncer de Cali – RPCC, entre los años 1962 y 2007.

Metodología:

Este es un estudio descriptivo de tipo ecológico de series de tiempo para describir la tendencia de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral en Cali durante el período 1962-2007; y un estudio de supervivencia al cáncer oral en Cali durante el periodo 1998-2007.

Los casos nuevos de cáncer oral se incluyen como los tumores malignos invasivos de hombres y mujeres, de todas las edades, residentes en Cali y diagnosticados en los años 1962 al 2007. Se codificaron teniendo como guía la tercera versión de la Clasificación Internacional de enfermedades oncológicas (CIE-O-3).

La causa de muerte se codificó según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la Organización Mundial de la Salud en su versión décima (CIE-10). Con aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, la información analizada es obtenida de los registros de casos de cáncer oral del RPCC.

Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (TEE) según sexo, localización anatómica y diagnóstico histopatológico se expresan por 100.000 personas-año. La estructura y la composición de la población de Cali se obtuvo de los padrones oficiales publicados por el Departamento Nacional de Estadística (DANE). Para la estandarización se empleó el método directo y se consideró como referencia la población mundial descrita por Segi. La tendencia de las tasas de incidencia fue analizada para nueve periodos quinquenales desde 1962 a 2007 y las de mortalidad para cinco periodos quinquenales (1987-2011) y un trienio (1984-1986), y la medida de resumen de la tendencia de las tasas fue el porcentaje de cambio anual (APC, en su sigla en inglés, Annual Percent Change).

Para el análisis de supervivencia se actualizó el estado vital y la fecha del último contacto, mediante búsqueda activa en los siguientes sistemas de información: registros individuales de mortalidad de la Secretaría de Salud Pública Municipal (SSPM); base de datos del Registro poblacional de cáncer en Cali (RPCC), Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) y en el sistema de información diseñado por el gobierno nacional para identificar a las familias potenciales beneficiarias de programas Sociales (SISBEN). La ventana de observación fue desde enero 1 de 1998 a diciembre 31 de 2007, con seguimiento hasta diciembre de 2012. Las funciones de supervivencia se describen mediante las gráficas de Kapplan Meier. Las curvas de supervivencia para los diferentes estratos se compararon con una prueba de rangos logarítmicos (LR test). El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para estudiar los efectos independientes de la edad, el sexo, período de diagnóstico, estrato socioeconómico y tipo de tumor en la proporción de supervivencia.

Resultados:

Durante el periodo de 1962 al 2007, se registraron en Cali 1637 casos de cáncer oral; 51.1% ocurrieron en cavidad oral, 25.2% en orofaringe y 23.7% en glándulas salivares. El carcinoma escamocelular fue el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos de cavidad oral y orofaringe; el adenocarcinoma lo fue en glándulas salivares.

En los hombres, la tasa de incidencia de cáncer en cavidad oral por 100.000 pers/año pasa de 5.0 durante el primer periodo (1962-1968) a 1.8 para el último quinquenio (2002-2007). La incidencia de cáncer oral disminuye para ambos sexos y todos los grupos de edad durante todo el período de estudio (1962-2007); en glándulas salivarles el riesgo se mantuvo constante. El riesgo de morir por cáncer oral en los hombres disminuyó significativamente en el período de estudio, APC=-3.5(I.C.95%: -5.0, -1.9); en las mujeres se mantuvo constante.

La supervivencia relativa a cinco año de cáncer oral en Cali fue 55.5%(IC95% 50.9-59.9). El riesgo de morir por esta entidad fue mayor en los casos >65 años en comparación con los menores de 50 años (HR=3.40, IC95%2.36-4.80) y en quienes tuvieron tumores orales indiferenciados en comparación con los diagnosticados con tumores orales tipo linfomas (HR=3.05, IC95% 1.80-5.18).

Conclusiones:

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral en Santiago de Cali fueron más altas en los hombres, sin embargo, mostraron una disminución significativa durante el periodo 1962-2007. La supervivencia al cáncer oral se asoció de manera inversa con la edad y fue mayor en las personas con tumores tipo linfomas. El carcinoma escamocelular fue el tipo histopatológico más frecuente en los casos de cáncer oral.

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es una de las enfermedades de la cavidad oral que amenaza la vida. La mayoría de casos de cáncer oral ocurren en países en vías de desarrollo y con estadíos avanzados al momento del diagnóstico, representan el 4% de todos los tipos de cáncer y ocasionan del 3% - 10% de la mortalidad por cáncer. Es más frecuente en hombres y el 90% corresponden a carcinoma escamocelular (CE). A nivel mundial existen estudios del análisis epidemiológico del cáncer oral que lo posiciona como el responsable del 3 al 10% de la mortalidad por cáncer (1). Según la fundación del Cáncer Oral (Oral Cáncer Fundation, 2008), en Estados Unidos, el cáncer oral tiene una supervivencia de un 80-90% por ciento en etapas iniciales, y en una etapa tardía de la enfermedad la tasa de letalidad es casi del 45% (2).

En el continente Americano, Puerto Rico es el país con el mayor nivel de incidencia en cáncer oral y faríngeo (3).

Aunque en Colombia es limitada la información, el INC reporta en Cáncer Oral que el más común es el Carcinoma escamocelular, teniendo un 25.7% de la prevalencia para el año 1998 (4), y afecta en su mayoría la población afro-descendiente del pacífico colombiano (5).

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer Oral es de las pocas patologías orales que amenazan la vida. Su ubicación y sus subtipos hacen que varíen su etiología y su supervivencia (6). A nivel mundial existen estudios del análisis epidemiológico del cáncer oral que lo posiciona como el responsable del 3 al 10% de la mortalidad por cáncer (1).

La literatura reporta que la condición étnica, el nivel socioeconómico, estilos de vida, malos hábitos (fumar y consumo de alcohol), presencia de leucoplasias o eritroplasias y la edad; son predictores fuertes del desarrollo del cáncer oral, por lo que la promoción de la salud a través de políticas públicas respecto del manejo de estos factores, posiblemente tendrán una influencia en la incidencia y mortalidad por esta patología(1). La incidencia en el género masculino se da en una relación promedio de 2:1 respecto del femenino a nivel mundial (4).

Histológicamente, el más común de los diagnósticos es el carcinoma escamocelular (CEC) en un 90% de los casos, sobre todo en poblaciones mayores de 55 años para ambos sexos; dentro de otros diagnósticos se encuentran sarcomas, melanomas y linfomas(6). Los carcinomas escamocelulares ubicados en lengua en la última década en Estados Unidos y Europa han reportado un incremento en la incidencia sobre todo en adultos jóvenes (7).

India es el país a nivel mundial con la incidencia de cáncer oral más alta, siendo el más común el de lengua con un valor de 36.5% de las lesiones malignas en cavidad oral (7). La Organización Mundial de la Salud (2005) proyecta que habrán muerto por cáncer oral 10.3 millones de habitantes para el año 2020 en este país (8). En el continente Americano, Puerto Rico es el país con el mayor nivel de incidencia en cáncer oral y faríngeo (3).

A pesar que el INC reporta para cáncer oral en Colombia el más común es el carcinoma escamocelular, teniendo un 25.7% de la prevalencia para el año 1998 (4), y afecta en su mayoría la población afro-descendiente del pacífico colombiano, en Colombia es limitada la información de tendencias de incidencia, mortalidad y supervivencia (5).

En el Registro Poblacional de Cáncer en Cali existen datos acerca del cáncer en la cavidad Oral de la zona urbana de la ciudad desde el año 1962, sin embargo, no se han analizado con fines de caracterización, evaluación de tendencias y magnitud del cambio de incidencia y mortalidad. Por esto, el presente proyecto plantea el análisis de la incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer oral en la ciudad de Cali (Colombia) para que los resultados sean utilizados como referentes con otras regiones a nivel nacional, Latinoamérica, del Mundo. El análisis de los datos de nivel poblacional pueden servir como insumo para el planteamiento de estrategias educativas de detección temprana y análisis de factores de riesgo dentro del establecimiento de una política pública en el marco del Plan Nacional de Salud Bucal y Plan Decenal de Salud Pública dentro de los municipios de Colombia.

Las preguntas a resolver en el presente estudio son:

1. ¿Cuál es la tendencia de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral en Cali?
2. ¿Cuál es la supervivencia al cáncer oral en Cali?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Describir el comportamiento del Cáncer oral en Santiago de Cali- Colombia, durante el periodo de 1962-2007.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Describir la tendencia de las tasas de incidencia para el cáncer oral en Cali-Colombia, durante el período de 1962 a 2007.

2.2.2 Describir la tendencia de las tasas de mortalidad para el cáncer oral en Cali-Colombia, durante el período de 1984 a 2007.

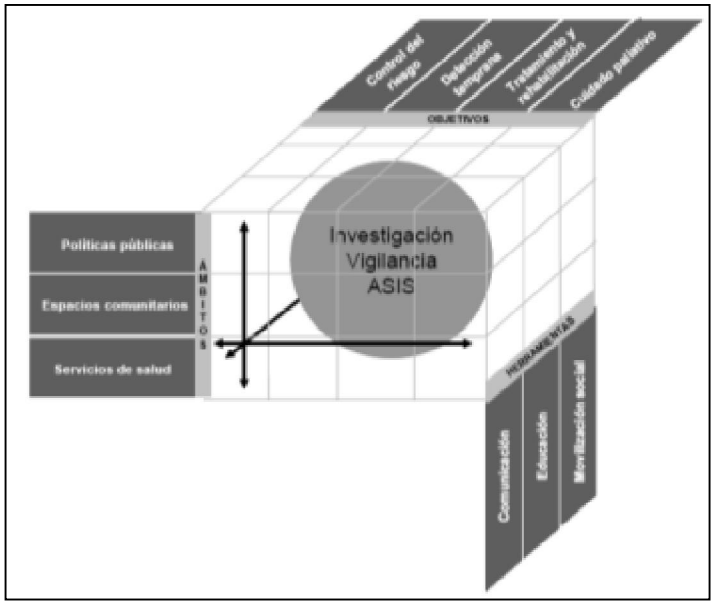
2.2.3 Calcular la supervivencia al cáncer oral en Cali-Colombia, durante el periodo de 1998-2007.

3. MARCO TEÓRICO

Existen dos tipos de Registros de Cáncer los de base hospitalaria y los de base poblacional. La diferencia metodológica de estos dos tipos de Registros es que los de base hospitalaria registran reportes locales de cáncer de la institución prestadora de servicios, en cambio los de base poblacional realizan búsqueda activa de los casos con equipos de trabajo encargados de la recolección sistemática, almacenamiento, análisis, interpretación y reporte de datos de las personas con cáncer en el área de cobertura para cada uno (9).

Los Registros de base poblacional se encuentran regidos por los procesos estipulados por la International Association of Registry of Cancer (IARC) para validar la exhaustividad, precisión y comparabilidad de la información (10). El registro poblacional de Cáncer en Cali-Colombia opera de forma continua en la zona urbana de la ciudad desde 1962, obteniendo así 50 años de experiencia en el funcionamiento como registro poblacional, haciendo parte de los siete registros poblacionales reconocidos por la IARC en todo el mundo (9).

Figura 1. Modelo para la prevención y control del cáncer, Instituto Nacional de Cancerología 2012 (11).



El Instituto Nacional de Cáncer en Colombia (INC), plantea un modelo integrador de los diferentes ámbitos influyentes en la carga del cáncer a nivel poblacional y a partir del cual plantea el Plan Nacional para control del cáncer que tiene como objeto buscar a partir de los lineamientos establecidos en el modelo para el control del cáncer y con base en la evidencia científica existente, sentar las bases para controlar los factores de riesgo, reducir la mortalidad evitable por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer (Figura 1). Las herramientas para desarrollar actividades son instrumentos clásicos de la salud pública como la movilización social, la comunicación y la educación; sin embargo, se hace énfasis en la necesidad de utilizarlas atendiendo particularidades de la enfermedad como la visión precaria o lejana del riesgo y su asimilación a una muerte inevitable. El uso adecuado de las herramientas en los ámbitos de acción debe definir las estrategias para el control de la enfermedad (11).

Finalmente, en el eje central del modelo está la gestión del conocimiento a través de la vigilancia, la investigación y el análisis de situación de salud referido a cáncer, eje central en el que se ubica el Registro Poblacional de cáncer de Cali (RPCC) y sus acciones que plantean investigaciones como la que se desarrollará para cáncer oral de 1962-2007.

El Plan Nacional para el Control del Cáncer adopta los principios del Plan Nacional de Salud Pública orientados a garantizar una adecuada gestión de los servicios como son la calidad, la eficiencia y la responsabilidad; los orientados a la protección y promoción de derechos fundamentales como la universalidad, la equidad y el respeto por la diversidad cultural y étnica; y los orientados a la promoción de una construcción colectiva de la salud pública como la participación social y la intersectorialidad (11).

Cáncer oral:

El cáncer oral tiene innumerables definiciones según los diferentes investigadores

en el tema, la falta de consenso en la definición de cáncer oral se dificulta un mas por la variabilidad en la designación anatómica específica de la enfermedad en los informes publicados (12).

El cáncer oral es de las pocas patologías orales que amenazan la vida. Su ubicación y sus subtipos hacen que varíen su etiología y su supervivencia (6). A nivel mundial existen estudios del análisis epidemiológico lo posicionan como el responsable del 3 al 10% de la mortalidad por cáncer (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) "…*el cáncer es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Otros términos utilizados son neoplasias y tumores malignos nos. Una de las características que define el cáncer es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de las llamadas metástasis..." (5)*.

La etiología del cáncer oral es multifactorial e involucra alteraciones en la inmunidad del huésped, metabolismo, angiogénesis y exposición a inflamación crónica, en un individuo genéticamente susceptible, con un efecto acumulativo en el tiempo (13). La literatura reporta los siguientes factores de riesgo fuertes de cáncer oral: fumar y /o masticar tabaco, beber alcohol, masticar trozos de betel, seropositividad de VIH, VPH, uso abusivo de narcóticos, uso de prótesis dentales, enfermedad periodontal no tratada, mala higiene bucal, uso de marihuana, exposición del labio inferior a la luz solar y cáncer previo de cualquier tipo. Se mencionan también como factores predisponentes de riesgo la edad avanzada, el género masculino, la genética, la posición socioeconómica y la dieta (14). En modelos matemáticos de riesgo, el alcohol y el tabaco usualmente explican cerca del 75% de la varianza en la incidencia mientras que las infecciones por VPH oncogénico y dietas deficientes se relacionan con el resto de casos (15). La asociación del virus de Papiloma Humano (VPH), se ha identificado para el

desarrollo de cáncer en algunas zonas de cabeza y cuello, además de la cavidad oral, en especial el biotipo VPH16 (16); y en edad adulto joven tiene más peso como factor de riesgo, comparado con el peso que tiene fumar cigarrillo para el desarrollo de cáncer oral en edades superiores a 55 años (17).

El cáncer oral se puede dividir en tres grandes grupos: carcinomas propios de la cavidad oral, carcinomas de labio-bermellón y carcinomas de la orofaringe. También se han definido lesiones precancerosas como las leucoplasias, eritroplasias o la combinación de los dos llamado carcinoma in situ, resaltando que los tumores de la cavidad oral son los más agresivos de los tumores malignos de cabeza y cuello (4). Dentro de los principales síntomas de este tipo de cáncer varían según el estadío en el que este se encuentre, dentro de los cuales se consideran el dolor, la adenopatía cervical y las ulceraciones, sin embargo y debido a que la presencia de estos síntomas se da en estadios avanzados de la enfermedad lo cual hace difícil el diagnostico en etapas tempranas (18).

Entendiendo el cáncer oral como un proceso multifactorial las acciones a tomar al reconocer la historia natural de la enfermedad (Leavel y Clark) y es posible teniendo en cuenta la carga a nivel poblacional:

Figura 2. Niveles de intervención según la historia natural de la enfermedad (Leavel y Clark).

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">PREPATOGÉNICO</th><th colspan="4">PATOGÉNICO</th></tr>
<tr><th>Exposición</th><th>Subclínico</th><th>Prodrómico</th><th>Clínico</th><th>Resolución</th></tr>
<tr><td colspan="2">PREVENCIÓN PRIMARIA</td><td colspan="3">PREVENCIÓN SECUNDARIA</td><td>PREV. TERCIARIA</td></tr>
<tr><td>Promoción</td><td>Protección específica</td><td colspan="2">Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno</td><td colspan="2">Limitación del daño</td><td>Rehabilitación</td></tr>
<tr><td>Educación

Alimentación saludable

Comportamientos saludables</td><td>Detección de FR asociados con la enfermedad:

-Hábitos
--Edad
--Trauma</td><td colspan="2">Diagnóstico Clínico

Exámenes de verificación

Radio y quimioterapia</td><td colspan="2">Limitación del trauma

Biopsia excisional

Cirugía extirpación del daño</td><td>Rehabilitación funcional y de tejidos</td></tr>
</table>

4. ESTADO DEL ARTE

4.1.1 Incidencia de cáncer oral

Histológicamente el más común de los diagnósticos es el carcinoma escamocelular (CEC) en un 90% de los casos, sobre todo en poblaciones mayores de 55 años para ambos sexos, dentro de otros diagnósticos realizados carcinomas no escamocelular, sarcomas, melanomas y linfomas (6). Tipos de carcinomas escamocelulares ubicados en lengua en la última década en Estados Unidos y Europa han reportado un incremento en la incidencia sobre todo en adultos jóvenes (entre 25 y 39 años)(17).

Su diagnóstico en la actualidad se realiza con pruebas de alta tecnología como la tomografía (TAC) o resonancia magnética (MRI); también a través de la detección de marcadores salivares como CEA, en el caso del cáncer Oral. Los tratamientos más comunes para este tipo de cáncer son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía radical, funcional y reconstructiva, dependiendo de los casos (19, 20) .

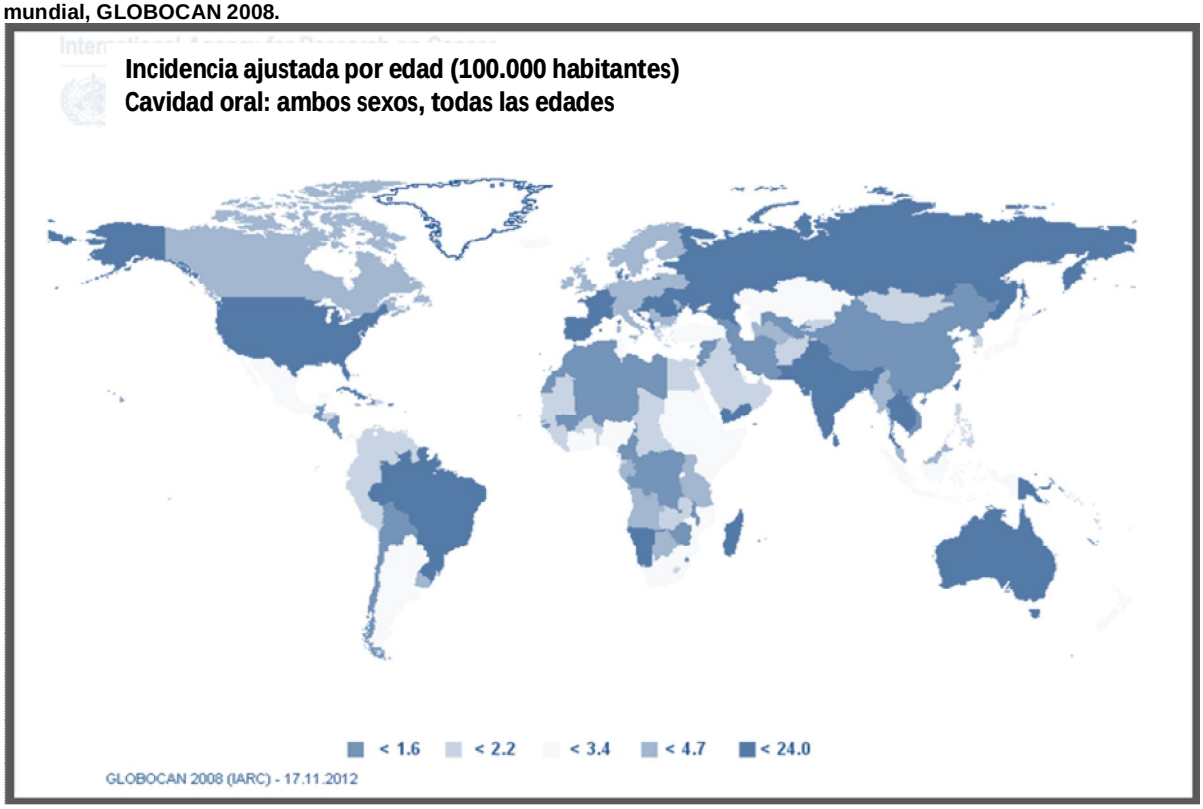
La clasificación internacional de enfermedades en su décima revisión (CIE 10), clasifica los tipos de cáncer de cavidad oral con las convenciones desde C00 a C14, basado en la localización anatómica (20, 21). Para para el Siglo XX ha tenido en total 10 revisiones cada 10 años aproximadamente. Las variaciones de dicha clasificación de enfermedades pueden tener un efecto en la estimación de morbilidad o mortalidad en las poblaciones, hecho por el cual se ajustan mediante una doble codificación del diagnóstico o la causa básica de defunción con ambas Clasificaciones, siendo este trabajo conocido como “estudio puente”(22).

El análisis epidemiológico en cuanto a la incidencia y la mortalidad por este tipo de cáncer varía entre poblaciones a nivel mundial de acuerdo con la literatura (18),

debido a que la prevalencia de sus factores de riesgo varían de acuerdo con la ubicación geográfica de las poblaciones, por ejemplo, mientras en India el cáncer de boca y de lengua es el más común, en Hong Kong el nasofaríngeo los supera, hallazgo en el que se plantea la influencia de hábitos culturales propias de las regiones como la masticación de Betel (21).

Los datos de morbilidad y mortalidad son claves para conocer la gravedad de las enfermedades y la supervivencia en la población que son útiles para el análisis de la situación de salud, la vigilancia en salud pública, la programación y la evaluación de programas y políticas de salud (20).

Figura 3. Mapa de tasas de incidencia estandarizadas de cáncer oral todas las edades para ambos sexos a nivel mundial, GLOBOCAN 2008.



El 10% de los tumores malignos a nivel mundial tienen su sitio de origen en la cavidad oral, siendo el más común de los tumores de cabeza y cuello, afectando a los hombres en un 75% de los casos diagnosticados alrededor de los 60 años de edad, proporción que se cumple en casi todos los grupos étnicos excepto en

Filipinas en donde las proporciones son similares entre ambos sexos (20); y de los cuales el carcinoma escamocelular el diagnóstico en el 90% de los mismos (Figura 2). En Brasil es el octavo tumor maligno más frecuente en hombres, en España el 3% de los tumores malignos se originan en la cavidad oral (1). En el continente Americano, Puerto Rico es el país con el mayor nivel de incidencia en cáncer oral y faríngeo (3).

India es el país a nivel mundial con la incidencia de cáncer oral más alta, siendo el más común el de lengua, con un valor de 36.5% de las lesiones malignas en cavidad oral, esto puede explicarse por condiciones socioculturales que determinan el exceso de carga de esta patología como la masticación de Betel o tener el tabaco como un producto agrícola importante para la economía de este país (8).

En China, actualmente el cáncer oral se encuentra entre los diez tipos más frecuentes de cáncer, la razón entre hombres y mujeres es de 2:1, la localización más común son la lengua y las mejillas; y la población de más de 60 años tiene la mayor incidencia (19).

En Pakistán, el cáncer oral es el uno de los primeros cinco tipos de cáncer detectados en hombres y uno de los primeros diez en mujeres, en Karachi. Tiene una incidencia acumulada de 37.1 casos por 100,000 habitantes en hombres, y 21.7 casos por 100,000 habitantes en el periodo de 1995- 2004, un promedio de edad de incidencia de 53 años de edad, un porcentaje de crecimiento en la incidencia del 30% para ambos sexos, y siendo en un 96.5% de los casos el carcinoma escamocelular, el diagnóstico más común (21).

En Israel, la incidencia de esta patología en el periodo entre 1970 al 2006, según el Registro Nacional de Cáncer en Israel, es de 7.34 en hombres judíos y 4.87 en arábigos; y de 4.26 en mujeres judías y 2.16 en arábigas por cada 100,000 habitantes; siendo histológicamente el diagnóstico de mayor prevalencia el

Carcinoma escamocelular en un 61.1%, con edades de 55 años o más en un 73% de los casos y demográficamente el 96% de todos los casos, eran judíos (6).

En Estados Unidos, en las últimas décadas la tendencia de incidencia y mortalidad por Cáncer Oral ha disminuido a nivel nacional, sin embargo, existen diferencias entre las tendencias según diferentes características demográficas y étnicas, reveladas por el análisis estratificado y especifico a profundidad (2). En el periodo de 1973 a 2001 el porcentaje de cambio fue negativo para los hombres en mayor proporción que las mujeres respecto de la incidencia de cáncer oral; y en el análisis de sobrevida del mismo período muestra que la sobrevida mejoro considerablemente en los menores de 44 años (64%), comparado con los mayores de 45 (51%), las hipótesis planteadas dan crédito a las masivas campañas de prevención primaria encaminadas a la disminución del consumo de alcohol y tabaco en lugares públicos (17).

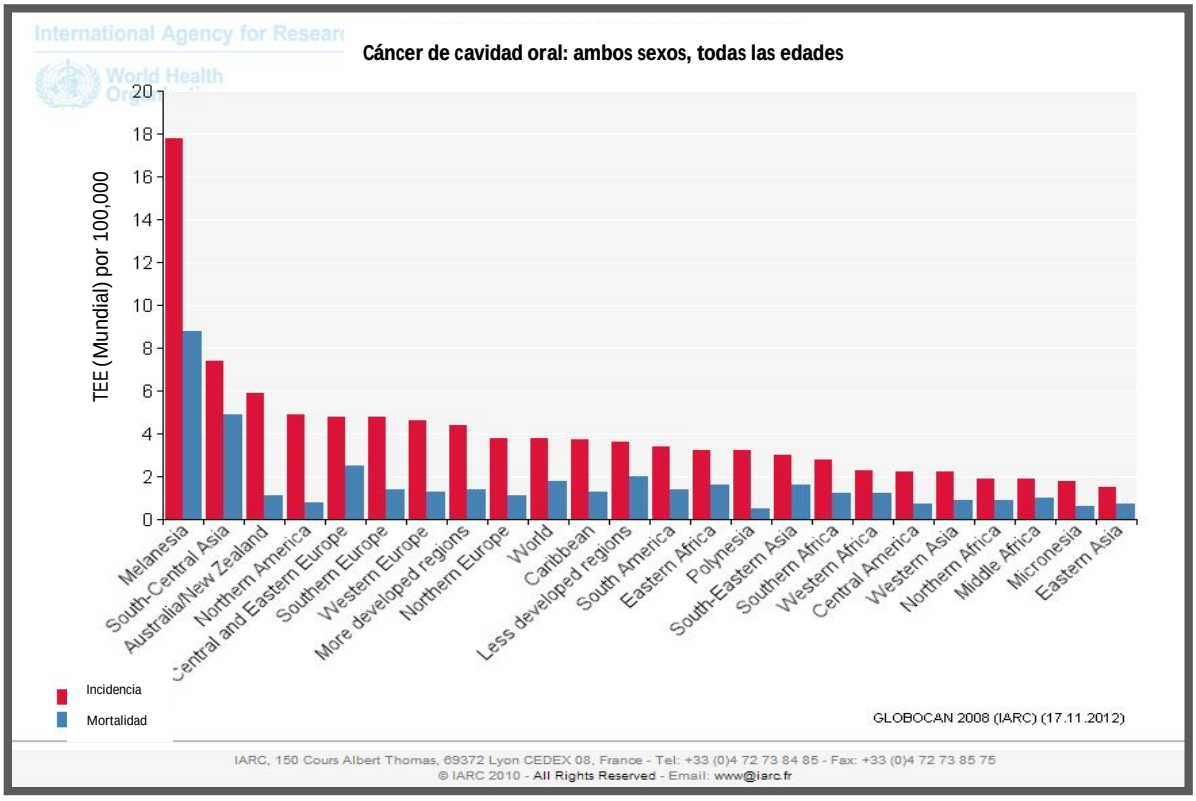
En Cuba, el carcinoma escamocelular es el diagnostico histopatológico de cáncer oral más frecuente, teniendo una incidencia mayor en hombres mayores de 60 años, posicionada como la décima causa de mortalidad por cáncer a nivel nacional, y con una localización más común en segmentos móviles de lengua y piso de boca (18).

En un estudio realizado entre los periodos 1969 al 2002 en Chile, reveló que la incidencia aumento en un 79.9% anual, siendo el 70% hombres y el 30% mujeres, y el 34.2% en edades de 55-64 años en hombres y el 22.2% en edades de 65-74 en mujeres; disminuyendo al aumentar con la edad para los dos casos, indicio que genera preguntas hacia la explicación del por qué sucede este cambio del aumento de la incidencia en edades más jóvenes (20).

En Colombia según el Instituto Nacional de Cáncer, el cáncer más común de la cavidad Oral es el Carcinoma escamocelular. La incidencia en género masculino se da en una relación de dos a uno respecto del femenino a nivel mundial (4).

4.1.2 Mortalidad por cáncer oral

Figura 4. Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad de cáncer oral y faríngeo de todas la edades para ambos sexos, GLOBOCAN, 2008.



La identificación de patologías crónicas de la magnitud del cáncer oral permite la ejecución de programas preventivos y de tratamiento oportuno que reducen a mediano y largo plazo las tasas de mortalidad dada su patogenicidad y rápido progreso (5).

Según la Organización Mundial de la Salud (2005), proyecta que habrán muerto por cáncer oral 10.3 millones de habitantes para el año 2020, en India (8). Esto puede dar lugar que a pesar que se ha identificado la alta concentración (Gráfica 3) de esta enfermedad, el sistema de salud debe dirigirse hacia la detección temprana para disminuir la letalidad proyectada para esta enfermedad(11). En Estados Unidos, se encuentra dentro de los cuatro principales tipos de cáncer y las primeras diez causas de muerte en los afroamericanos durante el periodo de 1992 y 2001 (17).

En un análisis de mortalidad en un estudio realizado en Cuba durante el período de 1987 y 1996, los resultados muestran un comportamiento similar comparando por sexos y edad, con las proporciones reveladas por la incidencia de la enfermedad (23).

La mortalidad para cáncer oral se realiza con base en datos registrados según los certificados de defunción donde la causa básica de muerte es cáncer oral. La codificación de estos datos se fundamenta en el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), que para el Siglo XX ha tenido en total 10 revisiones cada 10 años aproximadamente. Las variaciones de dicha clasificación de enfermedades pueden tener un efecto en la estimación de morbilidad o mortalidad en las poblaciones, hecho por el cual se ajustan mediante una doble codificación del diagnóstico o la causa básica de defunción con ambas Clasificaciones, siendo este trabajo conocido como “estudio puente”(22).

4.1.3 Supervivencia del cáncer oral

El tiempo de supervivencia de un paciente se define como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y el momento de aparición del evento, para este caso la muerte (24).

Para calcular el tiempo de supervivencia hay dos métodos de cálculo de probabilidades de supervivencia acumuladas a través de las tablas de vida actuarial o el método de Kapplan-Meier. Las tablas de vida muestran las muertes o censuras en un intervalo consecutivo y el método de Kapplan-Meier reconoce el tiempo exacto de las muertes. Las censuras son todas aquellas pérdidas de seguimiento que se dan en un período de observación, pueden ser administrativas (por fin del estudio) o por causas ajenas al estudio. Para estimar los riesgos proporcionales de la supervivencia se debe construir un modelo multivariado que ajuste las proporciones de riesgo muerte de algunas variables, este modelo se

analiza a través de la regresión de Cox (25).

Existen dos tipos de cálculo de la supervivencia (26):

- Supervivencia neta: tiempo de supervivencia por una causa específica, corregida por las otras posibles causas
- Supervivencia relativa: tiempo de supervivencia por la causa estudiada y considera los otros tipos de causas como “censuras”

Con el fin de hacer comparables las estimaciones entre poblaciones la supervivencia relativa (SR) es la más usada y se define como el cociente de la supervivencia observada sobre la esperada (24). Esta estimación tiene en cuenta la supervivencia esperada de dichos pacientes a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica de la que proceden, y la supervivencia observada es la calculada de acuerdo a los tiempos de falla dados por la aparición del evento de interés (26). La SR no tiene en cuenta otras causas de fallecimiento que compiten y pueden originar una subestimación de la supervivencia, siendo entonces una posible alternativa el método de decrementos múltiples que corresponde a un análisis multivariado (24).

Según la fundación del Cáncer Oral (Oral Cáncer Fundation, 2008), en Estados Unidos, para el 2008 el cáncer oral tiene un porcentaje de supervivencia de un 80-90% en etapas iniciales, sin embargo, es tan pobre la detección temprana que en su mayoría los pacientes en tratamiento se encuentran en una etapa tardía de la enfermedad, donde la mortalidad es muy alta (45%), esto debido a la falta de conciencia pública y a la falta de un programa Nacional de detección temprana de Cáncer Oral en la población (2).

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Este es un estudio descriptivo para dos objetivos:

1. Ecológico de series de tiempo para el análisis de tendencias de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral en Cali 1962-2007.
2. Estudio de supervivencia al cáncer oral de 1998-2007.

5.2 Área de estudio

El área de registro es 110 km² y corresponde a la zona urbana de la ciudad, esta área ha cambiado durante todo el período por procesos de urbanización y desplazamiento (27). Cali es capital del Valle del Cauca uno de los 32 departamentos de Colombia, ubicado en el suroccidente colombiano y limita al occidente con el océano Pacífico. El Registro Poblacional de Cáncer en Cali opera de manera continua desde el año 1962 (10).

5.3 Población y muestra

5.3.1 Población de estudio:

La población urbana de Santiago de Cali según la proyección del DANE para el año 2012 en Santiago de Cali- Colombia es de 2.039.626 habitantes (28).

La población de estudio fueron hombres y mujeres diagnosticados con cáncer primario oral y orofaríngeo, descartando recidiva y concomitancia del diagnóstico, con residencia confirmada en la zona urbana de Cali entre los años 1962-2007, y todas las muertes registradas desde el 01 de enero de 1984 hasta el 31 de diciembre de 2011.

5.3.2 Muestra del estudio

5.3.2.1 Criterios de inclusión:

- Casos registrados de cavidad oral y orofaringe (CaO – Tabla No. 1), durante el período de 1962-2007, para incidencia y de 1998-2007 en el análisis de supervivencia en la zona urbana de Santiago de Cali.
- Totalidad de muertes registradas en la base de datos de mortalidad de la secretaria de Salud Pública Municipal de Cali (SSPM) desde 1984 al 2011.

Tabla 1. Códigos incluidos en el análisis de incidencia y mortalidad en Cali 1962-2007, según su localización (CIE-O-3)

		CÓDIGO
Localización del tumor	**Cavidad Oral**	
	Lengua (cuerpo)	**C02.0-C02.3, C02.8, C02.9**
	Buca y encía	**C03.0, C03.1, C03.9, C06.0-C06.2**
	Piso de la boca	**C04.0, C04.1, C04.8, C04.9**
	Labio	**C00.3, C00.4**
	Paladar	**C05.0-C05.2, C05.8, C05.9**
	Glándula salival	**C07.9-C08.1, C08.8, C08.9**
	Orofaringe	
	Orofaringe otros	**C10.2, C10.3, C10.8, C10.9**
	Amígdala	**C09.0 C09.1, C09.8, C09.9**
	Base de lengua	**C01.9, C02.4**

Auluck *et al.* (2010)/ Bittar *et al.* (2010)

5.3.2.2 Criterios de exclusión:

- Edad desconocida
- En el **RPCC** se excluyen tumores de piel (basocelular y epidermoide)
- Casos cuya fecha diagnostico coincida con fecha de muerte/último contacto, “sin dato” en estrato socioeconómico y tipo de tumor.

Los casos nuevos de cáncer oral se codificaron teniendo como guía la tercera versión de la Clasificación Internacional de enfermedades oncológicas (CIE-O-3). La causa de muerte se codificó según la Clasificación Internacional de Enfermedades, de la Organización Mundial de la Salud en su versión décima (CIE-

10), esta clasificación se ha ajustado entre versiones para todos los tipos de cáncer mediante el "estudio puente" (22), sin embargo los cambios de clasificación no han afectado durante el período de análisis la clasificación para cáncer oral y de orofaringe (9).

Para el análisis de supervivencia se tuvo en cuenta el cálculo de muestra mínima de Law (29), lo cual considera según este cálculo como un mínimo de casos para esta enfermedad de 26 casos de muerte por cáncer oral necesarios para calcular supervivencia en Cali, cifra que fue superada con un total de 661 casos entre 1998–2007.

5.4 Recolección de la información

5.4.1 Definición operacional de las variables

Tabla 2. Definición operacional de las variables para incidencia, mortalidad y supervivencia de cáncer oral en Cali 1962-2007.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	VALORES POSIBLES	MÉTODO DE RECOLECCIÓN
Edad	Edad del paciente en años cumplidos incluidos en categorías predefinidas	Ecológica agregada Ordinal	0-49 50-64 65 y mas	**RPCC**
Sexo	Sexo del paciente	Ecológica agregada Nominal	Masculino Femenino	**RPCC**
Tipo de tumor	Según el diagnóstico histopatológico en cada una de las categorías definidas	Ecológica agregada Nominal	1 = Linfomas 2 = Carcinomas 3 = Sarcomas 4 = Indiferenciado	**RPCC**
Tasas de incidencia	Valor calculado de casos por cada 100.000 habitantes	Ecológica agregada Contínua	0-∞/100.000 personas año	**RPCC-DANE**
Fecha de muerte	Dia/mes/año de muerte con causa básica cáncer oral por verificación con certificado de defunción	Cuantitativa Ordinal	Día=1-31 Mes=1-12 Año=1998-2007	**RPCC** **SSPM-CALI** **FOSYGA** **SISBEN**
Dx. Morfológico	Tipo de Diagnóstico histopatológico	Ecológica agregada Nominal	Carcinoma escamo-celular (CEO) Adenocarcinoma Otros	**RPCC**
Dx. Anatómico	Localización anatómica del tumor	Ecológica agregada Nominal	C00.0-C10.9	**RPCC**
Estrato socioeconómico	Según la clasificación del barrio de residencia reportado en la ficha de notificación	Categórica Nominal	Clasificación SISBEN Alto = (V-VI) Medio = (III.IV) Bajo = (0-I-II)	**RPCC**

Población a riesgo	Población total a riesgo por período	Cuantitativa Discreta	0-(+∞)	**DANE**
Período de Incidencia	Período en que se hizo el diagnóstico	Ecológica agregada Ordinal	Quinquenios (9) De 1962-2007	**RPCC**
Periodo de muerte	Período en que se registra muerte con cáncer oral como causa básica de muerte	Ecológica agregada Ordinal	Quinquenios (5) De 1982-2011	**RPCC**
Ventana de seguimiento	Período de tiempo en el que se continúa el seguimiento de los casos observados para cálculo de supervivencia	Cuantitativa Contínua	0-60 meses	**RPCC SSPM-CALI**
Mecanismo de censura	Perdidas de seguimiento durante el periodo de observación (1°enero de 1998-31diciembre 2012)	Categórica Dicotómica	SI NO	**RPCC SSPM-Cali**
APC	Porcentaje de Cambio anual (Annual Percent Change)	Cuantitativa Continua	(-∞), 0, (+∞)	**RPCC**
Falla	Muertes durante los años de la ventana de seguimiento (1°enero de 1998-31diciembre 2012)	Cuantitativa Continua	1- (∞)	**RPCC SSPM-CALI FOSYGA SISBEN**
Tiempo de falla	Tiempo entre el Diagnóstico y muerte durante periodo de seguimiento	Cuantitativa Continua	0-10 años	**RPCC**

5.4.2 Fuente

La información se obtuvo de fuentes secundarias. Se tomaron de los datos del Registro Poblacional de Cáncer en Cali-Colombia (RPCC) y de la base de datos de mortalidad que contiene los registros individuales de defunción en la secretaria de Salud Pública Municipal de Cali (SSPM), información publicada en fuentes de información de instituciones públicas y privadas en el Sistema de Identificación de potenciales beneficiarios de programas sociales (SISBEN); y el Fondo de Solidaridad y Garantías (FOSYGA). Para asegurar la calidad, el RPCC utiliza procedimientos promovidos por la International Association of Registry of Cancer (IARC) para validar la exhaustividad, precisión y comparabilidad de la información de los registros de cáncer (9).

5.4.3 Control de calidad de los datos

Para la precisión diagnóstica se comparó el diagnóstico clínico con el

microscópico registrado en la encuesta de morbilidad por cáncer del RPCC verificando la codificación del caso. La consistencia de los datos se evaluó asignando un código a cada variable que permite detectar duplicados en los registros mediante el apareamiento.

Para evaluar la fiabilidad de los casos se verificó mediante la revisión manual de la encuesta de morbilidad por cáncer, los registros de los centros de atención o laboratorios ya sea por la cédula de ciudadanía como primer referente, o los nombres y apellidos como herramientas de confirmación del caso.

Para evaluar la validez de los datos de mortalidad se tuvo en cuenta los referentes de verificación de mortalidad que son cinco (30):

1. Muertes certificadas por no médicos
2. Muertes sin edad ni sexo
3. Comparación de causa registrada con un patrón de oro como la autopsia ó historia clínica
4. Muertes con inconsistencias respecto del sexo y la edad.

5.4.4 Administración de los datos

La información capturada en Access del RPCC se exportó a los programas de análisis estadístico STATA® versión 12 y SEER*stat por una estudiante de maestría en Epidemiología y bajo la dirección del Director del RPCC.

5.5 Análisis de la información

5.5.1 Estimación de Tasas de incidencia y mortalidad:

Para estimar las tasas de incidencia se incluyeron todos los casos verificados como neoplasias malignas en hombre y mujeres de cavidad oral y orofaríngе, durante el período de 1962-2007 (*n*=1637), según la Clasificación internacional de

Enfermedades Oncológicas (CIEO-3), para los que corresponden los códigos C00.0 a C10.9 (9). Para el presente estudio se tiene en cuenta las siguientes referencias en la inclusión de los casos (Tabla No. 1).

El diagnóstico histopatológico se clasificaron en tres grupos: carcinoma escamocelular (C.E.C), adenocarcinoma y otros (1).

Para el plan de análisis durante el periodo de 1962-2007 se tuvo en cuenta los cinco censos de población que el DANE tiene en Colombia en 1964, 1973, 1985, 1993 y 2005. Para el 2005 la población urbana de Cali tenía 2.039.626 de habitantes, en 1993: 1.666.468 de habitantes, en 1985: 1.402.893 de habitantes, en 1973: 991.549 de habitantes y en 1964: 637.929 de habitantes (28). La población total de la zona urbana de Cali se tomó de la interpolación exponencial entre censos. Para la población posterior al 2005 se tendrá en cuenta la extrapolación exponencial hasta el 2012, año para el cual la población de la zona urbana de Cali está estimada en 2.119.908 habitantes (28).

Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (TEE) se calcularon con método directo utilizando como estándar la población mundial de Segi (9). La edad se clasificó en tres grupos: “menor de 49”, “50-64”, “65 y más”. Las tasas de incidencia y mortalidad específicas por edad (TIEE), las tasas crudas (TC) y las TEE se calcularon y se expresaron por cada 100.000 personas-año (20), estimadas con el total de personas a riesgo específicas por edad y sexo hasta el 2012 (28).

5.5.2 Análisis de tendencias de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral en Cali 1962-2007:

La tendencia en las tasas de incidencia se analizaron para nueve periodos quinquenales y un trienio desde 1962 a 2007; para mortalidad la tendencia se analizó para cinco periodos quinquenales de 1984 a 2008.

La magnitud del cambio por series de tiempo se evaluó mediante el cálculo del porcentaje de cambio anual (APC) por el método de mínimos cuadrados ponderados, incluido en el paquete estadístico SEER*Stat disponible para acceso público en internet (31).

Se tomaron y analizaron las bases de datos con el paquete estadístico (STATA®) en el que se tuvieron en cuenta para el análisis descriptivo de frecuencias: el género, la edad, la localización anatómica y tipo de diagnóstico histopatológico (2).

5.5.3 Análisis de supervivencia por cáncer oral en Cali de 1998-2007:

En el presente estudio se realizó un análisis de supervivencia de cáncer oral se tuvo en cuenta los casos nuevos de 1998-2007 en la zona urbana de Cali (Colombia). Se actualizó el estado vital y la fecha del último contacto, mediante búsqueda activa en los siguientes sistemas de información: registros individuales de mortalidad de la Secretaría de Salud Pública Municipal (SSPM)(27); base de datos del Registro poblacional de cáncer en Cali (RPCC), la información del SISBEN, FOSYGA y la Dirección Nacional de Identificación (SIRI), utilizando la codificación de variables como referentes para el apareamiento (9).

La variable respuesta fué el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la presencia del evento (muerte). La medida calculada para el análisis de supervivencia fue la supervivencia relativa como una aproximación al exceso de la mortalidad atribuible a la presencia de cáncer oral (32).

5.3.3.1 Casos incluidos

Se incluyeron todos los casos de cáncer oral con localizaciones seleccionadas tanto en análisis de incidencia como de mortalidad, con fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico desde el 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2007 la SSPM.

5.3.3.2 Seguimiento:

De los casos de cáncer oral de 1998-2007, el período de seguimiento tuvo como límite una ventana de observación adicional de cinco años desde la fecha de diagnóstico para todos los casos según lo reportado en la literatura internacional (31 de diciembre de 2012) (9, 20). Se llevó a cabo el seguimiento pasivo y activo a los casos incluidos en el período mencionado, con el fin de darle un mínimo de seguimiento de cinco años después de la fecha del diagnóstico a todos los casos (24, 26). El seguimiento pasivo se basó en la notificación de las muertes registradas en la base de datos de la SSPM de Cali, con el cruce entre los registros de cáncer oral en el RPCC y los datos de las defunciones de estadísticas vitales. El seguimiento activo se hizo para garantizar la exhaustividad de la información y cobertura de los registros del RPCC, teniendo el listado de sitios de fuentes de localización para la búsqueda de los casos, utilizando herramientas de consulta de instituciones de salud públicas y privadas de la ciudad (SISBEN, FOSYGA y SIRI).

- Censuras:

Se consideraron “censuras” del análisis las pérdidas de seguimiento durante el período y los casos conocidos de falla durante la ventana de seguimiento activo determinada previamente, 31 de diciembre de 2012. Para cada caso se tuvo en cuenta dos momentos el tiempo de censura, fecha en la que se realiza el diagnóstico y el momento en que se tuvo el último contacto con el paciente (24, 26).

- Variable resultado:

  La variable dependiente fue “tiempo a muerte”, con base en el cual se estimó la supervivencia relativa con base en la supervivencia esperada de acuerdo con las tablas de vida de cada año durante periodo de estudio en la ciudad de Cali hasta el año 2012.

  El “tiempo a muerte” se estimó teniendo en cuenta el intervalo de tiempo entre la fecha del diagnóstico y la fecha de defunción del paciente. La fecha máxima de registro de defunción fue 31 de diciembre de 2012.

- Evento (falla):

  Se consideró como “falla” la muerte, estimada con base en la fecha de último control vivo (24, 26).

5.5.3.3 Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se tuvo en cuenta para los denominadores poblacionales las proyecciones poblacionales de Cali para cada año (DANE), y las tablas de vida para Santiago de Cali por edades simples para el ajuste de los riesgos de muerte basales para la población.

5.5.3.3.1 Proporciones de supervivencia relativa

Se analizaron los tiempos de falla con el método de Kapplan Meier mediante el programa de análisis estadístico SEER*stat realizando comparaciones por sexo, edad y fecha de diagnóstico (25).

Para el análisis de proporciones de riesgo para supervivencia relativa se tuvo en cuenta las probabilidades de supervivencia correspondiente en tablas de vida por sexo y edad en años simples para la ciudad de Cali durante el periodo 1998-2007; y a través del método de Ederer II (24) se calculó la supervivencia relativa con ajuste por heterogeneidad en el tiempo de seguimiento (1998-2012).

Se calcularon pruebas de rangos logarítmicos (Long-Rank test) en el software de análisis estadístico STSTA12®, para evaluar la importancia que cada variable en el riesgo de morir por cáncer oral en Cali durante el período de análisis.

5.5.3.3.2 Análisis de riesgos proporcionales

Para el ajuste de las variables seleccionadas para el modelo se utilizó el estadístico de máxima verosimilitud, para determinar la contribución en el riesgo de morir de cada variable de forma independiente, con un nivel de significancia del 95%.

Se tomaron como categorías de referencia: para sexo (Hombre), edad (<50 años), período (1998-2002), estrato socioeconómico (Alto) y tipo de tumor (Linfomas).

Bajo el supuesto de proporcionalidad, el análisis de riesgos proporcionales mediante la regresión de Cox se consideraron las variables sexo, edad, período de diagnóstico, estrato socioeconómico y tipo de tumor. Se verificó el ajuste de las variables en el modelo mediante el comando “stepwise” en el software estadístico STATA® con un valor de p>0.2 para la excluir las variables del modelo.

Para estudiar gráficamente los residuales del modelo de Cox, se utilizó el comando Cox-Snell y se valoró el ajuste del modelo final.

5.6 Consideraciones éticas

El presente estudio se clasifico como “sin riesgo” según la Resolución Nº 8430 de 1993. Fue revisado y aprobado por el Comité de Revisión ética en Humanos (CIREH), de la Universidad del Valle con el acta 015-012 y un adendo para el análisis de supervivencia aprobado con código 178-012.

6. RESULTADOS

Durante el periodo 1962-2007 se registraron 1637 casos nuevos de cáncer oral en Cali (Colombia), 51.1% ocurrieron en cavidad oral, 25.2% en región orofaríngea y 23.7% en glándulas salivares. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 60 años (IC 95%, 43-77). En glándula salivar, orofaringe y en algunos grupos de edad, no se logró estimar el cambio medio anual de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, porque en dichos grupos no se registraron casos nuevos de cáncer oral y el valor de las T.E.E fue cero durante algunos de los años del periodo estudiado.

6.1 Incidencia de cáncer oral en Cali 1962-2007.

En el análisis de incidencia se incluyeron un total de 1637 casos que representan el 1.6% de todos los casos nuevos de cáncer en Cali. En la distribución por grupos de edad el 23.6% de los tumores se dieron en el grupo menor de 50 años, el 33.3% en el grupo de 50-64 años y el 43.1% en el grupo de mayores de 65 años (Tabla 3).

6.1.1 Localización de tumores malignos orales en Cali 1962-2007

Las localizaciones los casos incidentes de cáncer oral se agruparon en tres categorías (Tabla 3):

Cavidad oral: propiamente dicha (*n*=837), la localización más frecuente fue cuerpo de la lengua con 41.0%, seguidos por paladar 26.2%, piso de la boca 15.4%, buca y encía 14.6% y labio 2.9%.

Glándulas salivares (*n*=388)**:** el 69.1% de los tumores se observaron en glándula parótida, seguido por 20.9% en glándula submaxilar y sublingual, y un 10% en glándulas salivares menores.

Orofaringe (n=412)**:** alrededor del 63% ocurrieron en amígdala, 26.5% en base de la lengua y sólo 10.7% en orofaringe propiamente dicha.

Tabla 3. Cali, Colombia. Distribución de frecuencias de casos nuevos de cáncer oral según edad y localización durante el período 1962-2007.

Evento	Localización del tumor	Grupos de edad (años)						Todos	
		<50		50-64		65+			
		n	(%)	*N*	(%)	*n*	(%)	*n*	(%)
Morbilidad	**Cavidad Oral**								
	Lengua (cuerpo)	55	14.3	116	21.2	172	24.4	343	21
	Buca y encía	25	6.5	35	6.4	62	8.8	122	7.5
	Piso de la boca	18	4.7	54	9.9	57	8.1	129	7.9
	Labio	6	1.6	10	1.8	8	1.1	24	1.5
	Paladar	58	15.1	54	9.9	107	15.2	219	13.4
	Glándula salivar	148	38.4	125	22.9	115	16.3	388	23.7
	Orofaringeo								
	Orofaringe prop.	7	1.8	10	1.8	27	3.8	44	2.7
	Amígdala	56	14.5	101	18.5	102	14.4	259	15.8
	Base de lengua	12	3.1	41	7.5	56	7.9	109	6.7
	Total	385	100	546	100	706	100	1637	100

6.1.2 Morfología de las neoplasias malignas orales en Cali 1962-2007

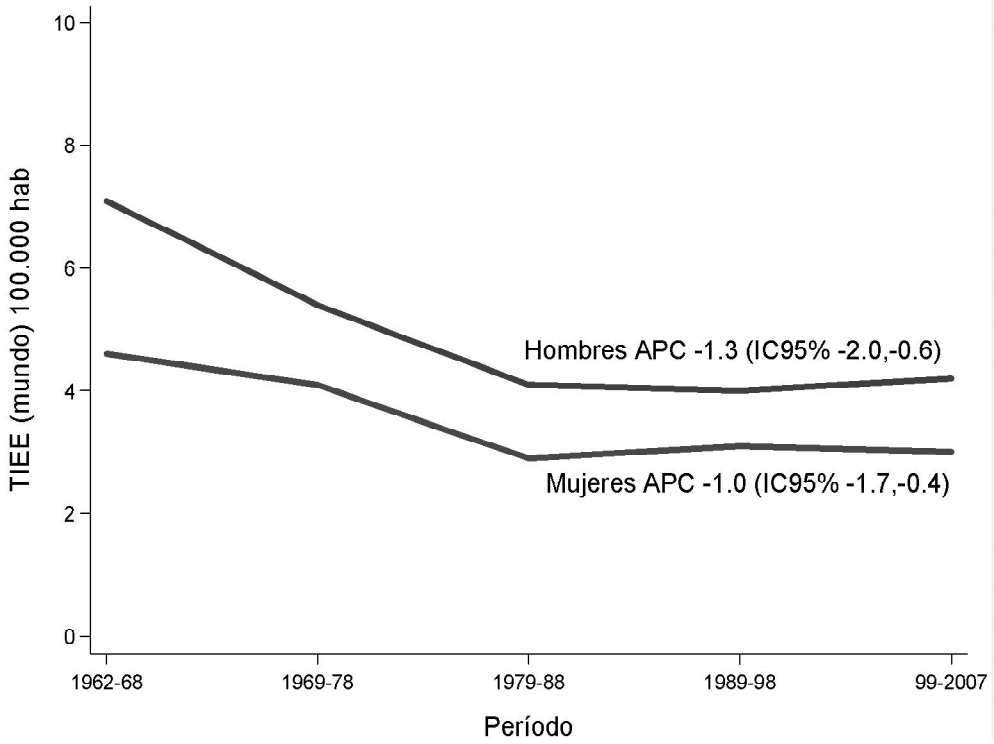
En los tipos morfológicos se tuvo como carcinoma escamocelular (CEC) 1197 casos, 117 linfomas y 323 casos entre sarcomas y adenocarcinomas. El carcinoma escamocelular fue el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos orales 79.1%(662/837) y de orofaringe 76.2%(314/412). En glándulas salivares (n=388) predominó el adenocarcinoma 57%, un 10% de los tumores malignos fueron linfomas y sólo 26.1% carcinomas escamocelulares. De los subtipos específicos de adenocarcinoma los más frecuente fueron: el carcinoma adenoide quístico 14.9%, el carcinoma mucoepidermoide 11.3% y el tumor de células acinares 6.7%.

Del total de linfomas (*n*=117), la mitad ocurrieron en orofaringe 51.3%, principalmente amígdala, una tercera parte en glándulas salivares 33.3% y sólo

15.4% en cavidad oral (Tabla 3). Los linfomas y sarcomas tienen aparición de casos a partir de la década de los 80´s (Tabla 4).

6.1.3 Análisis de la tendencia de las tasas de incidencia de cáncer oral en Cali 1962-2007.

Figura 5 Cali, Colombia. Tendencias de las tasas de incidencia de cáncer oral según sexo, 1962-2007.



En los hombres, la tasa de incidencia de cáncer en cavidad oral por 100.000 pers/año pasa de ser 5.0 durante el primer periodo (1962-1968) a 1.8 para el último quinquenio (2002-2007) con un APC= -1.3 (-2.0,-0.6) y en las mujeres APC= -1.0(-1.7,-0.4) durante todo el período (1962-2007); en glándulas salivarles el riesgo se mantuvo constante. En orofaringe el comportamiento fue diferente y la diferencia del riesgo en los hombres por 100.000 pers/año aumentó de 0.2 el primer periodo a 0.5 durante el último (2002-2007) (Tabla 4).

La magnitud de la disminución del APC fue mayor en cavidad oral tanto en hombres [-2.5* (-3.4, -1.6)] como en mujeres [-1.6*(-2.4,-0.8)].

Figura 6 Cali, Colombia. Tendencias de las tasas de incidencia de cáncer oral según sexo y localización del tumor, 1962-2007.

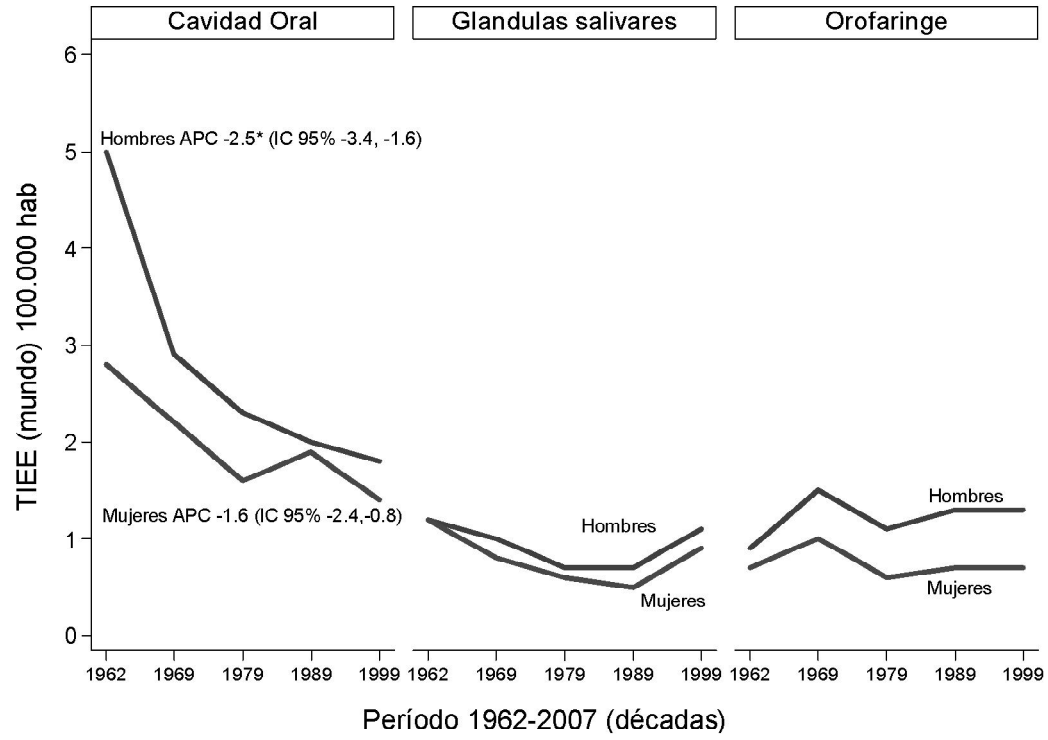
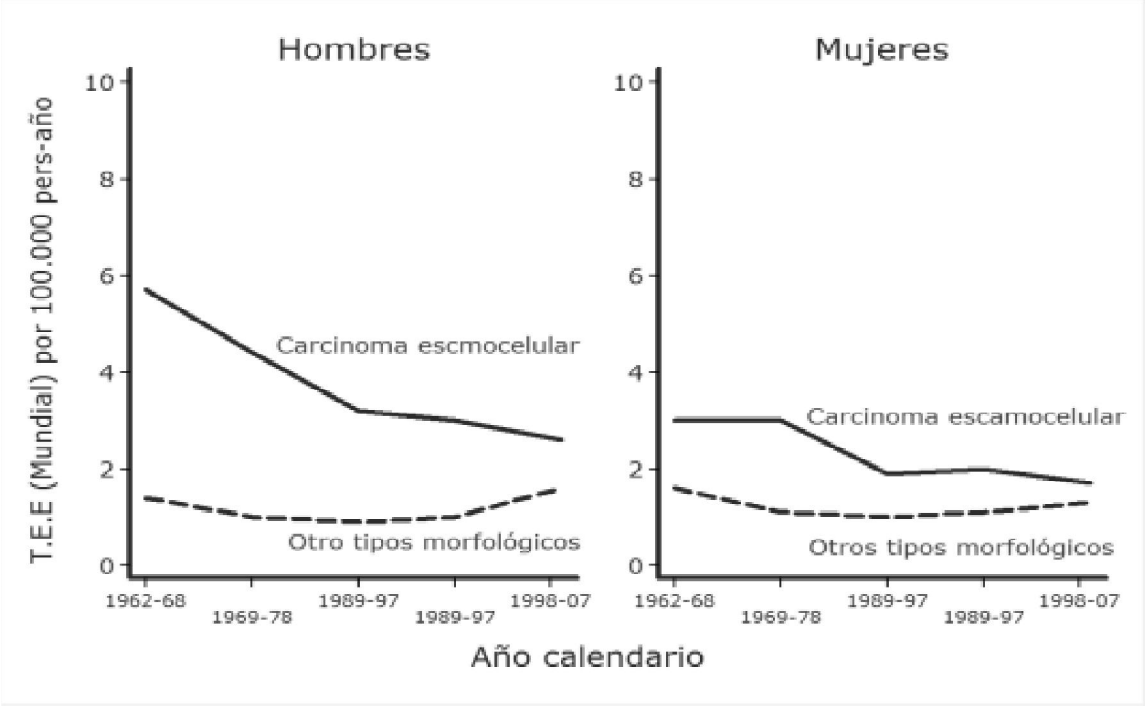
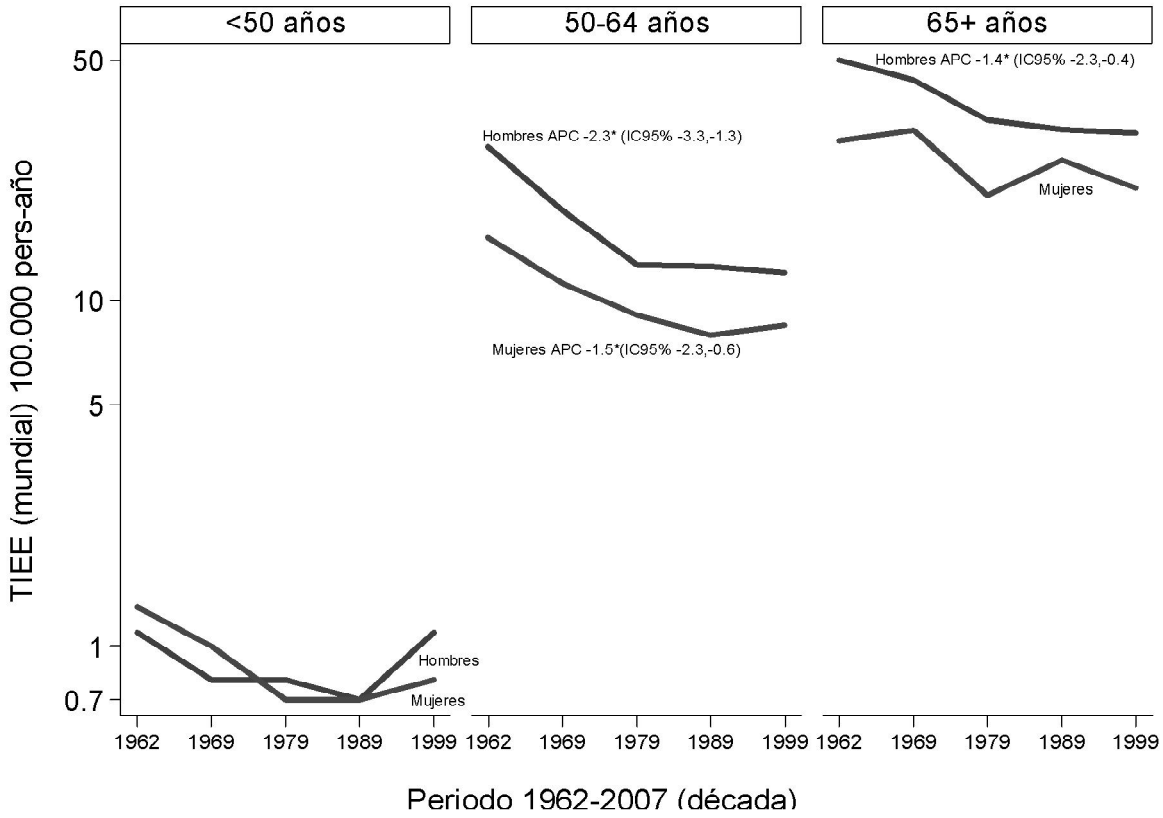


Figura 7. Cali, Colombia. Tendencias de incidencia de cáncer oral según sexo y diagnóstico morfológico, 1962-2007.



La disminución del riesgo de cáncer oral fue evidente y significativa en todos los grupos de edad en los que fue posible estimar el APC.

Figura 8. Cali, Colombia. Tendencias de las tasas de incidencia de cáncer oral según sexo y grupo de edad, 1962-2007



El carcinoma escamocelular de cavidad oral disminuyó de manera significativa en hombres y mujeres entre 1962 y 2007 (Tabla 4).

Para las tasas de incidencia en las localizaciones de glándula salivar y orofaringe no se logró estimar el cambio medio anual de la incidencia por cáncer oral ya que en dichos grupos no se registraron casos nuevos de cáncer y el valor de las T.E.E fue cero durante algunos de los años del periodo estudiado.

Tabla 4. Cali, Colombia. Tasas de incidencia de cáncer oral según sub-localización, grupo de edad, morfología y sexo durante el periodo 1962-2007.

Característica	Periodo										Tendencia temporal Tasas de incidencia (APC)	
	1962-1968		1969-1978		1979-1988		1989-1997		1998-2007			
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Edad (años)												
<50	1.1	1.3	0.8	1.0	0.8	0.7	0.7	0.7	1.1	0.8	~	~
50-64	24.6	13.7	16.3	10.2	11.5	8.3	11.4	7.3	10.9	7.8	-2.3* (-3.3,-1.3)	-1.5*(-2.3,-0.6)
65+	43.0	25.5	37.7	27.3	29.2	18.0	27.5	22.5	26.9	18.8	-1.4* (-2.3,-0.4)	~
Localización del tumor												
Cavidad Oral	5.0	2.8	2.9	2.2	2.3	1.6	2.0	1.9	1.8	1.4	-2.5* (-3.4, -1.6)	-1.6*(-2.4,-0.8)
Lengua (cuerpo)	2.6	1.0	1.4	0.7	0.7	0.6	0.8	0.8	0.8	0.6		
Buca y encía	0.4	0.7	0.4	0.7	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2		
Piso de la boca	0.6	0.4	0.6	0.3	0.6	0.2	0.4	0.3	0.2	0.2		
Labio	0.4	0.1	0.1	-	-	-	-	-	0.1	0.1		
Paladar	0.9	0.7	0.4	0.5	0.7	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4		
Glándula salivar	1.2	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.7	0.5	1.1	0.9	~	~
Orofaringe	0.9	0.7	1.5	1.0	1.1	0.6	1.3	0.7	1.3	0.7	~	~
Amígdala	0.5	0.4	1.1	0.8	0.5	0.5	0.8	0.4	0.7	0.4		
Base de lengua	0.2	0.2	0.4	0.2	0.5	0.1	0.4	0.2	0.3	0.1		
Orofaringe	0.2	0.1	0.1	-	0.1	-	0.1	-	0.2	0.1		
Tipo de tumor												
Escamocelular	5.7	3.0	4.4	3.0	3.2	1.9	3.0	2.0	2.6	1.7	-2.0* (-2.6,-1.3)	-1.7*(-2.6,-0.9)
Adenocarcinoma	1.1	1.3	0.5	0.9	0.5	0.5	0.4	0.4	0.6	0.7	~	~
Linfomas	-	-	-	-	0.3	0.3	0.1	0.2	0.5	0.3	~	~
Sarcoma	-	-	-	-	-	-	0.1	-	0.1	-	~	~
Otros	0.3	0.3	0.5	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.3	0.2	~	~
TEE	7.1	4.6	5.4	4.1	4.1	2.9	4.0	3.1	4.2	3.0	-1.3*(-2.0,-0.6)	-1.0*(-1.7,-0.4)

Tasas por 100,000 personas-año, estandarizadas por edad (Población mundial)
APC= Annual percent change (en español: porcentaje de cambio anual)

6.2 Mortalidad por cáncer oral en Cali (Colombia), 1984-2007

En el análisis de mortalidad hubo un total de 558 casos de cáncer oral, representando el 1.2% del total de casos de muerte por cáncer verificados con las bases de datos de mortalidad de la SSPM. Por localización el 71.3% eran de cavidad oral, 14.9% de glándulas salivares y 13.8% de orofaringe. Según los grupos de edad el 13.5% ocurrieron en menores de 50 años, el 27.4% en el grupo de 50-64 años y el 59.1% en el grupo de mayores de 65 años de edad.

6.2.1 Mortalidad según localización por cáncer de cavidad oral en Cali (Colombia), 1984-2007

En cavidad oral (*n*=398) las localizaciones con mayor mortalidad fueron cuerpo de la lengua 35.5%(198/558) seguidos por buca y encía 23.4%(125/558), piso de la boca 10.2%(57/558) y labio 3.2%(18/558). Para glándulas salivares fueron el 14.9%(83/558). En orofaringe (n=77) el 9.3%(52/558) ocurrieron en orofaringe y 4.5%(25/558) en amígdala (Tabla 5).

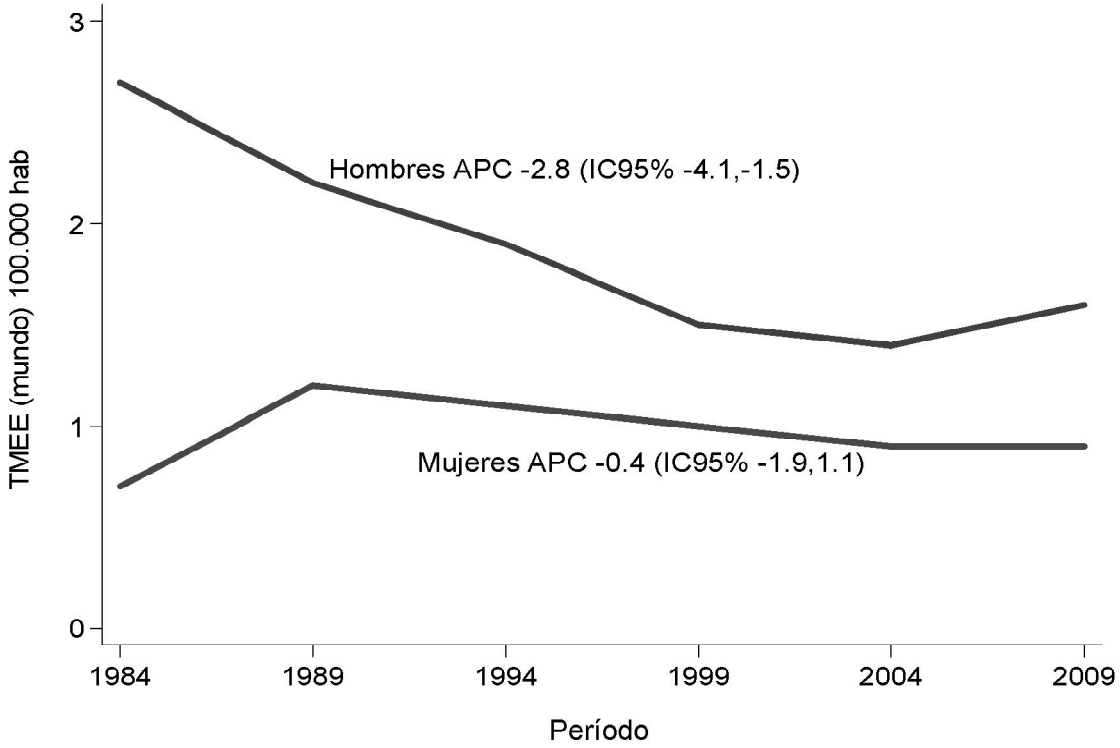
Tabla 5. Cali, Colombia. Distribución de frecuencias del número de muertes (Mortalidad, 1984-2007) por tumores malignos de cavidad oral según edad y localización.

Evento	Localización del tumor	Grupos de edad (años)							
		<50		50-64		65+		Todos	
		n	(%)	*n*	(%)	*n*	(%)	*n*	(%)
Mortalidad	**Cavidad Oral**	52	69.3	106	69.3	240	72.7	398	71.3
	Lengua	27	36	54	35.3	117	35.5	198	35.5
	Buca y encia	17	22.7	30	19.6	78	23.6	125	22.4
	Piso de boca	8	10.7	17	11.1	32	9.7	57	10.2
	Labio	-	-	5	3.3	13	3.9	18	3.2
	Glándula salivar	15	2	21	13.7	47	14.2	83	14.9
	Orofaringeo	8	10.7	26	17	43	13	77	13.8
	Amígdala	2	2.7	12	7.8	11	3.3	25	4.5
	Orofaringe	6	8	14	9.2	32	9.7	52	9.3
	Total	75	100	153	100	330	100	558	100

6.2.2 Tendencias de las tasas de mortalidad por cáncer oral en Cali (Colombia), 1984-2007

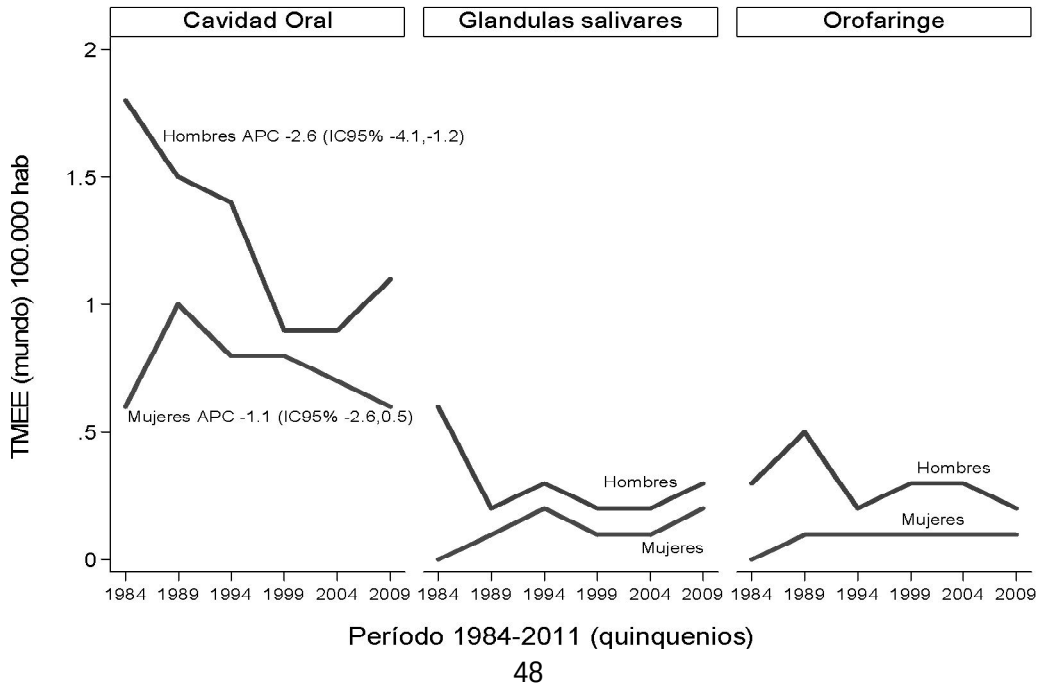
El riesgo de morir por cáncer oral en los hombres disminuyó significativamente durante el periodo de estudio, aproximadamente 3.5 casos por 100.000 por año por término medio APC= -3.5 (I.C.95%: -5.0, -1.9)(Tabla 6).

Figura 9. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según sexo, 1984-2011



El cambio se observó en todas las edades, pero la magnitud de la disminución fue mayor en el grupo de hombres de 50-64 años, APC= -4.5 (I.C.95%: -7.2, -1.8). En las mujeres no hubo cambios significativos y el riesgo se mantuvo constante para los grupos de edad durante todo el periodo de estudio (Tabla 6).

Figura 10. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según sexo y localización del tumor, 1984-2011



En los grupos de edades más jóvenes y algunas categorías de diagnósticos morfológicos no se logró estimar el cambio medio anual de las tasas de mortalidad por cáncer oral, porque en dichos grupos no se registraron casos nuevos de cáncer oral y el valor de las T.E.E fue cero durante algunos de los años del periodo estudiado.

Figura 11. Cali, Colombia. Tendencias de mortalidad por cáncer oral según sexo y grupo de edad, 1984-2011

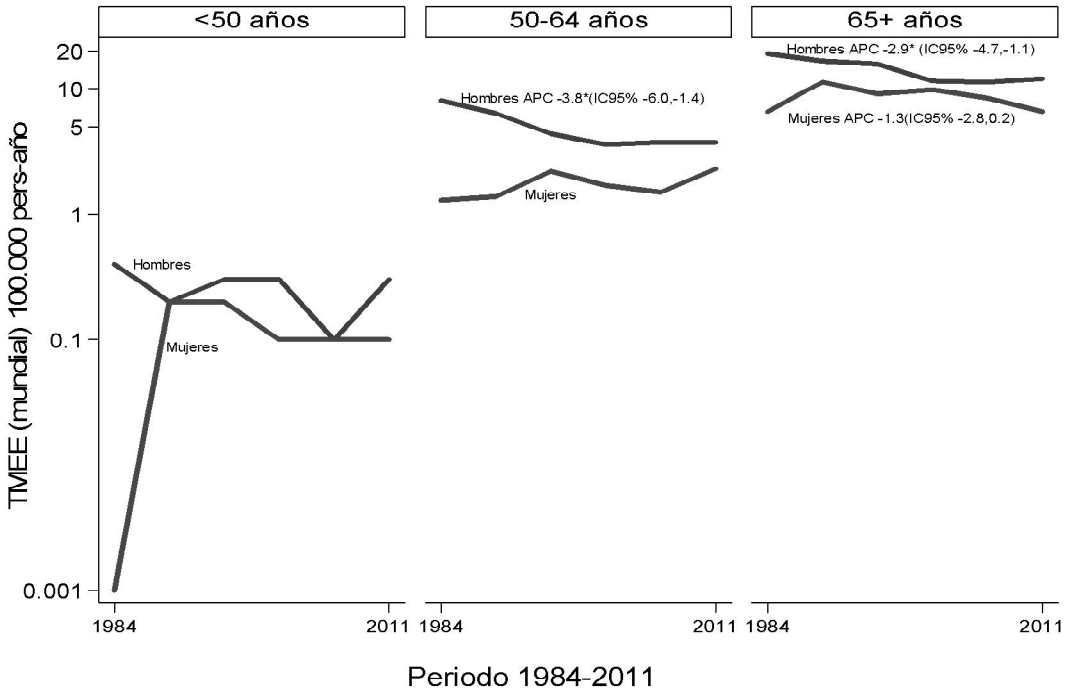


Tabla 6. Cali, Colombia. Tasas de mortalidad por cáncer oral según sub-localización, grupo de edad, morfología y sexo durante el periodo 1984-2011.

Característica	Periodo												Tendencia temporal Tasas de mortalidad (APC)	
	1984-1988		1989-1993		1994-1998		1999-2003		2004-2008		2009-2011			
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	Hombres	Mujeres
Edad (años)														
<50	0.4	-	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.3	0.1	~	~
50-64	8.0	1.3	6.4	1.4	4.4	2.2	3.6	1.7	3.8	1.5	3.8	2.3	-3.8*(-6.0,-1.4)	~
65+	19.2	6.6	16.7	11.4	15.8	9.1	11.6	9.8	11.4	8.4	12.2	6.6	-2.9*(-4.7,-1.1)	-1.3(-2.8,0.2)
Localización del tumor														
Cavidad Oral	1.8	0.6	1.5	1.0	1.4	0.8	0.9	0.8	0.9	0.7	1.1	0.6	-2.6*(-4.1,-1.2)	-1.1(-2.6,0.5)
Lengua	0.9	0.2	0.6	0.4	0.6	0.5	0.5	0.4	0.6	0.3	0.6	0.4		
Buca y encia	0.5	0.2	0.7	0.5	0.4	0.1	0.3	0.3	0.1	0.2	0.4	0.1		
Piso de boca	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1		
Labio	0.1	-	-	-	0.1	-	0.1	-	-	0.1	0.1	0.1		
Glándula salivar	0.6	-	0.2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.3	0.2	~	~
Orofaringeo	0.3	-	0.5	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1	~	~
Amígdala	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.1	0.1	0.1		
Orofaringe	0.3	-	0.5	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	-	0	0		
T.E.E.	2.7	0.7	2.2	1.2	1.9	1.1	1.5	1.0	1.4	0.9	1.6	0.9	-2.8*(-4.1,-1.5)	-0.4(-1.9,1.1)

Tasas por 100,000 personas-año, estandarizadas por edad (Población mundial)
APC: Annual percent change (en español: porcentaje de cambio anual)

6.3 Supervivencia de cáncer oral en Cali de 1998-2007

Del total de los casos de cáncer oral en Cali de 1998-2007 (n=717), se excluyeron 56 casos (55 sin edad y/o fecha de nacimiento y 1 sin fecha de nacimiento y diagnóstico), quedando con un total de casos de cáncer oral en Cali para el análisis de supervivencia de 661.

6.3.1 Supervivencia relativa por cáncer oral en Cali 1998-2007.

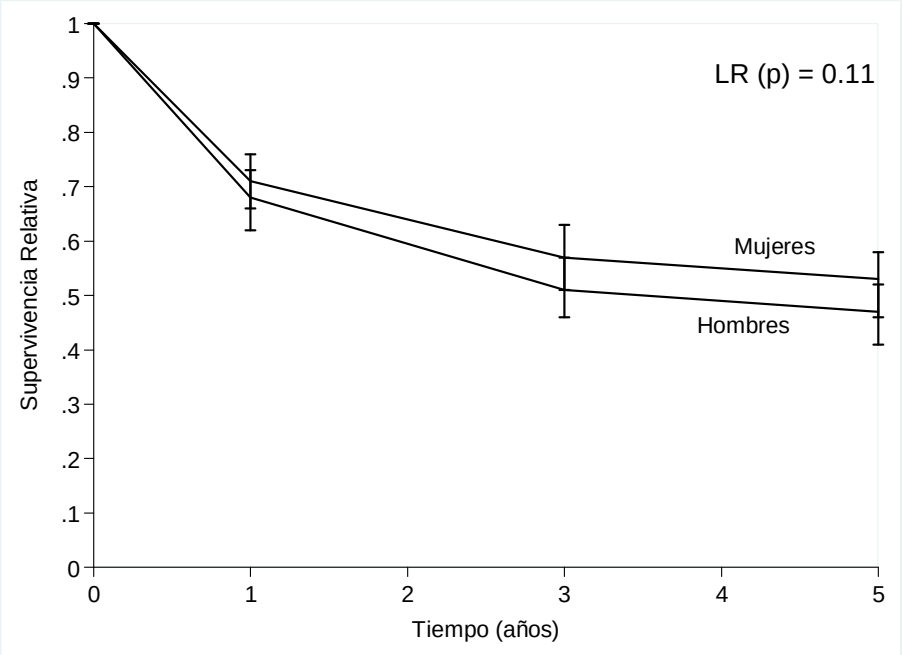
De los 661 casos analizados para el cálculo de la supervivencia relativa en el programa SEER*stat, el 50.6% fueron hombres y 49.4% mujeres. Según la distribución de edad se analizaron 24.5% casos menores de 50 años, 29.65% entre 50-64 años y 45.85% mayores de 65 años de edad (Tabla 7).

Tabla 7. Cali, Colombia. Características de 661 casos de cáncer oral analizados para supervivencia durante el periodo 1998-2007.

Variable		Periodo			
		1998-2002		2003-2007	
		n	(%)	n	(%)
Edad (años)	<50	64	20.4	98	28.2
	50-64	103	32.8	93	26.9
	65+	147	46.8	156	44.9
Sexo	Hombres	159	50.6	183	52.7
	Mujeres	155	49.4	164	47.3
Total		314	100	347	100

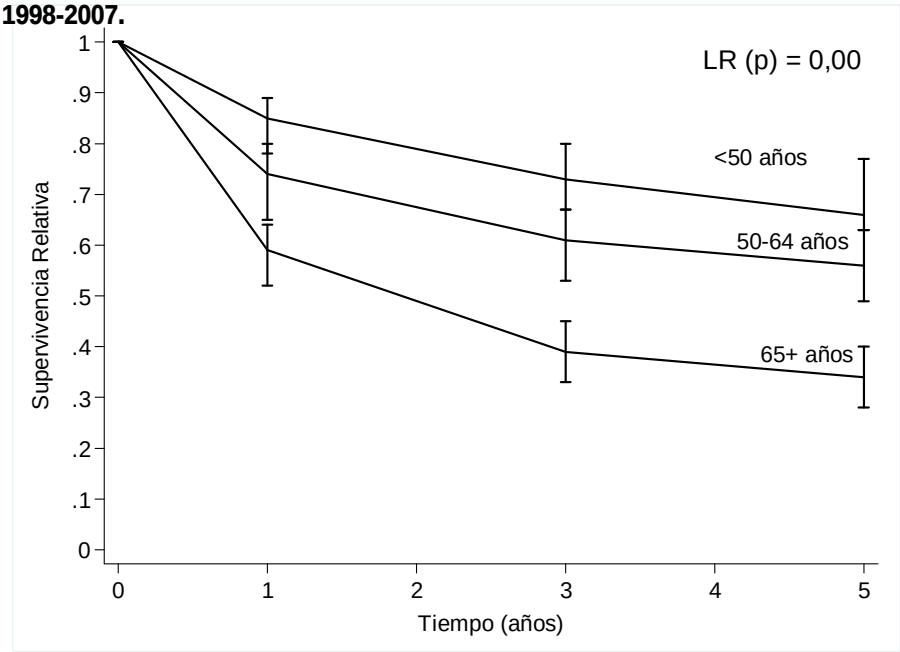
La supervivencia relativa calculada para la población general a un año fue 72.8%(IC95%=68.9-76.4), para el tercer año fue 58.3% (IC95%= 53.9-62.4) y para el quinto año descendió a un valor de 55.5%(IC95%=50.9-59.8) (Tabla 8). En los hombre la supervivencia relativa a cinco años fue 51.5%(IC95%=45.2-57.4) y en las mujeres fue 60.0%(IC95%=53.3-66.1), diferencia que no fue significativa durante todo el periodo (Tabla 8) (Figura 12).

Figura 12. Cali, Colombia. Estimaciones de supervivencia relativa al cáncer oral a 1, 3 y 5 años por sexo, 1998-2007.



Por grupos de edad la supervivencia relativa del cáncer oral en Cali tuvo una relación inversa, constante y significativa al comparar los grupos menores de 65 años con el de mayores de 65años, durante todo el período de análisis (Figura 13)(Tabla 8).

Figura 13. Cali, Colombia. Estimaciones de supervivencia relativa al cáncer oral a 1, 3 y 5 años por grupos de edad, 1998-2007.



Para los tumores orales tipo linfomas la supervivencia relativa en Cali a cinco años fue de 51.1% (IC95%= 38-62), esta diferencia fue significativa para todo el periodo de estudio (Figura 14).

Figura 14. Cali, Colombia. Estimaciones de supervivencia relativa al cáncer oral a 1, 3 y 5 años por estrato socioeconómico, 1998-2007.

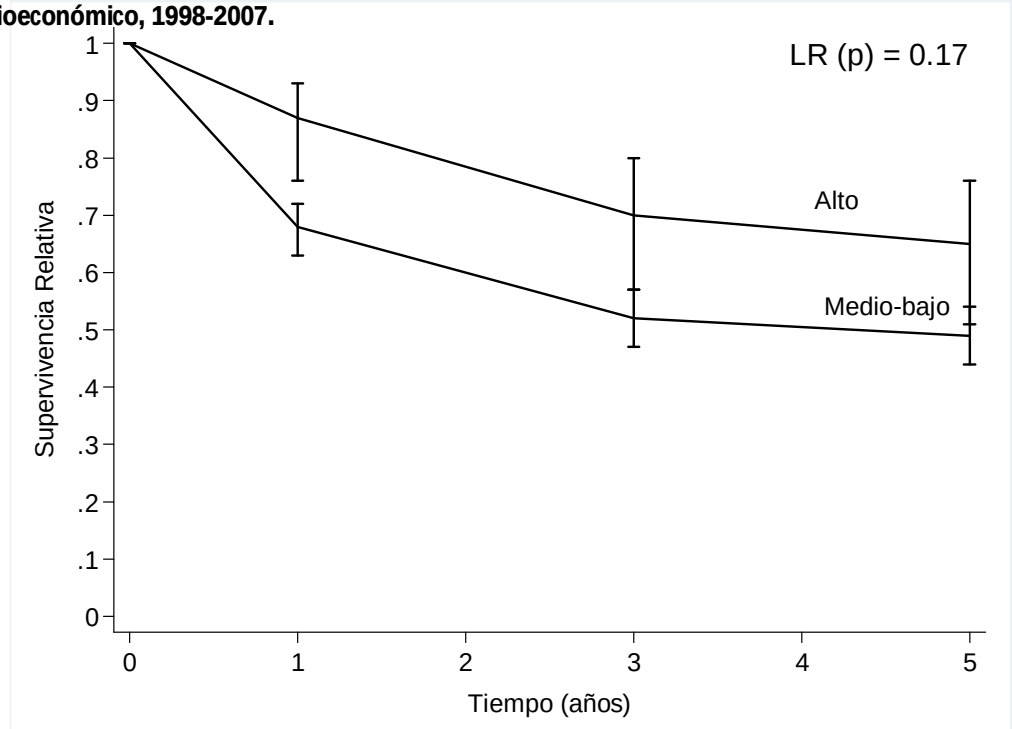
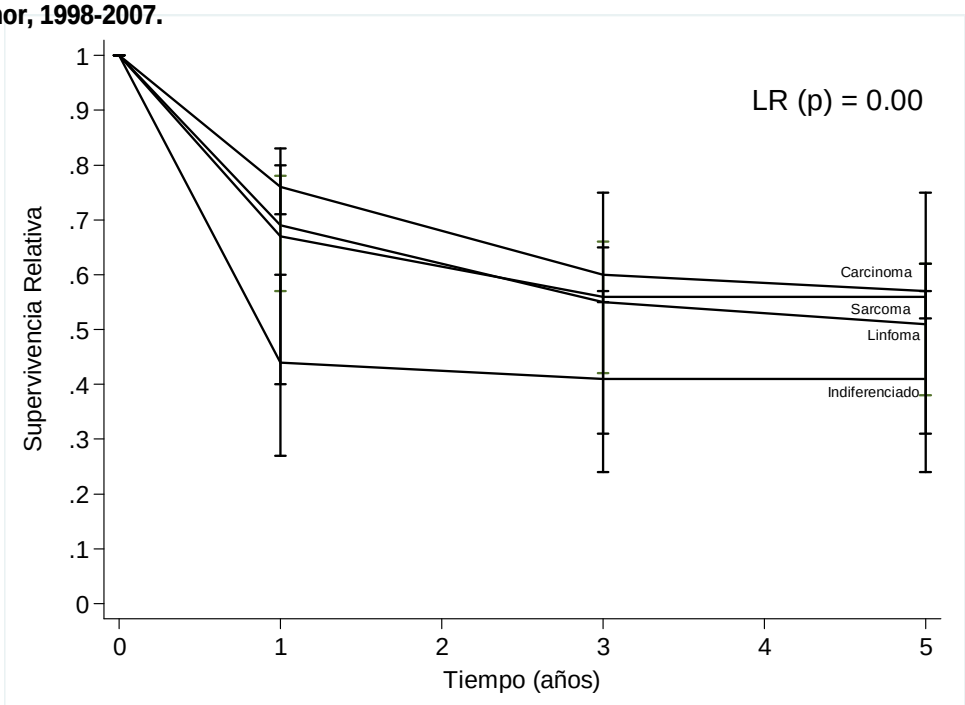


Figura 15. Cali, Colombia. Estimaciones de supervivencia relativa al cáncer oral a 1, 3 y 5 años según tipo de tumor, 1998-2007.



6.3.2 Análisis de riesgos proporcionales, para supervivencia por cáncer oral en Cali 1998-2007.

Los datos analizados para la creación del modelo de riesgos proporcionales fueron 636 datos analizados válidos, con un total de 359 fallas, en el programa de análisis estadístico STATA®12. En el análisis bivariado se evaluaron cada una de las variables a considerar para incluir en el modelo de la regresión, se realizó prueba de Long-Rank (chi2 Pearson) con un valor de significancia p>0.05 (Tabla 8).

Según los valores obtenidos en la prueba de Long Rank (Tabla 8), se consideran en el modelo las variables edad (p=0.00), sexo (p=0.11), estrato socioeconómico (p=0.17), tipo de tumor (p=0.00) y periodo (p=0.65), que se incluyó finalmente para la comparación por quinquenios. Esta diferencia desaparece para la variable estrato socioeconómico en el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 8. Cali, Colombia. Proporción de supervivencia a 1, 3 y 5 años según período, edad, estrato socioeconómico, sexo y tipo de tumor en casos de cáncer oral en Santiago de Cali, 1998-2007.

	Función de supervivencia en años (%)						
VARIABLE	**1**	**IC(95%)**	**3**	**IC(95%)**	**5**	**IC(95%)**	**LR**
Período							
1998-2002	66	(59-71)	51	(44-57)	47	(40-53)	
2003-2007	73	(68-78)	57	(51-63)	52	(46-57)	0.65
Edad (años)							
<50	85	(78-89)	73	(65-80)	66	(63-77)	
50-64	74	(67-80)	61	(53-67)	56	(49-63)	
65+	59	(52-64)	39	(33-45)	34	(28-40)	0.00*
Estrato Socioeconómico							
Alto (V-VI)	87	(76-93)	70	(57-80)	65	(51-76)	
Medio-bajo (0-I-II-III-IV)	68	(63-72)	52	(47-57)	49	(44-54)	0.17
Sexo							
Hombres	68	(62-73)	51	(46-57)	47	(41-52)	
Mujeres	71	(66-76)	57	(51-63)	53	(46-58)	0.11*
Tipo de tumor							
Linfomas	69	(57-78)	55	(48-66)	51	(38-62)	
Carcinomas	76	(71-80)	60	(55-65)	57	(52-62)	
Sarcomas	67	(40-83)	57	(31-75)	56	(31-75)	
Indiferenciados	44	(27-60)	41	(24-57)	41	(24-57)	0.00*
Todos	70	(66-73)	54	(50-58)	50	(46-54)	

*Valor de significancia p<0.05, chi2 Pearson. LR= Prueba de rangos logarítmicos

Para evaluar el ajuste del modelo se evaluó el supuesto de máxima verosimilitud de las variables (chi2=99.8, p=0.00), valores que muestran que las variables

incluidas en el modelo se ajustan a las probabilidades de supervivencia de cáncer oral en Cali, de 1998-2007.

Los valores de los riesgos proporcionales de cada una de las variables incluidas en el modelo y sus categorías para la supervivencia de cáncer oral en Cali se muestran en la Tabla 9.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox muestra que el riesgo de morir por cáncer oral en Cali aumenta con la edad significativamente, es menor en las mujeres y es mayor en los tumores orales sólidos independientemente del período del diagnóstico y estrato socioeconómico. El peligro de morir de cáncer oral en Cali para el grupo de 50-64 años es un 80% mayor (HR=1.67, IC95% 1.17-2.40) y de tres veces el riesgo de morir en los mayores de 65 años (HR=3.40, IC95% 2.36-4.80), respecto al riesgo de los menores de 50 años independiente del sexo, estrato socioeconómico, tipo de tumor y período de diagnóstico.

Tabla 9. Cali, Colombia. Razón de peligro de morir por cáncer oral basado en un modelo con sexo, edad, periodo, estrato socioeconómico y tipo de tumor 1998-2007.

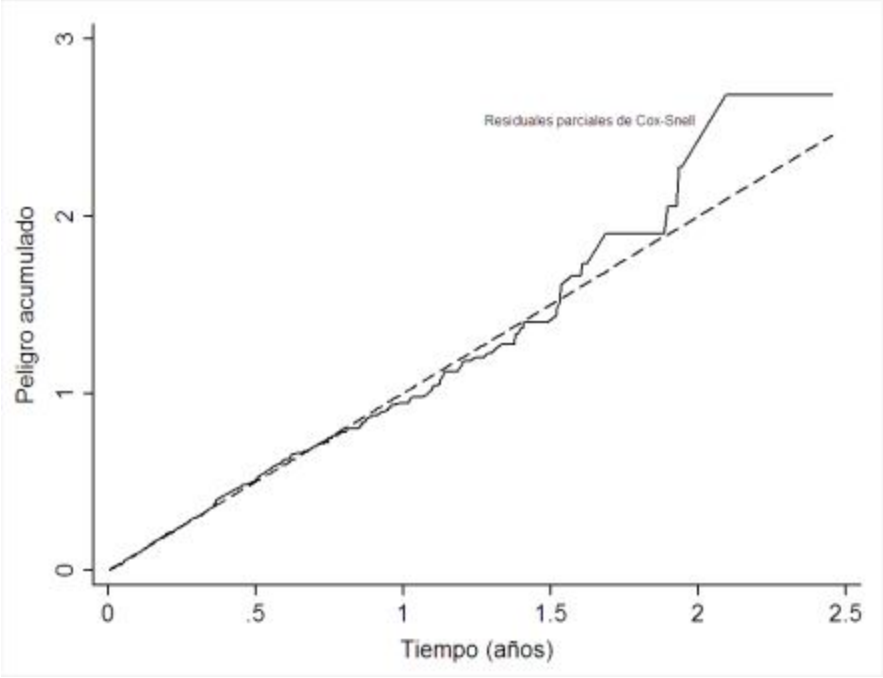
VARIABLE	HR	IC(95%)	Proporcionalidad**
Período			
1998-2002	1		
2003-2007	1.02	(0.80 – 1.30)	0.16**
Edad (años)			
<50	1		
50-64	1.80	(1.22 - 2.65)*	0.36**
65+	3.40	(2.36 – 4.80)*	0.84**
Estrato Socioeconómico			
Alto (V-VI)	1		
Medio-bajo (0, I, II, III-IV)	1.34	(0.97 - 1.84)	0.01
Sexo			
Hombres	1		
Mujeres	0.84	(0.67 – 1.06)	0.54**
Tipo de Tumor			
Linfomas	1		
Carcinomas	1	(0.70 – 1.44)	0.12**
Sarcomas	1.2	(0.46 – 3.18)	0.56**
Indiferenciados	3.05	(1.80 - 5.18)*	0.11**

Regresión de Cox-método de Breslow, HR=Razón de peligro, IC= Intervalo de confianza.
*Valor de significancia p<0.05, LR (chi2)
**Calculada bajo el supuesto de riesgos proporcionales por variables

Las personas con tumores malignos orales indiferenciados tuvieron el triple de peligro de morir (HR= 3.05, IC95% 1.80-5.18) de los que tenían linfomas en Cali durante el mismo período de estudio.

Las variables sexo, estrato socioeconómico y período de diagnóstico no mostraron tener riesgos adicionales para supervivencia de cáncer oral en Cali durante el período estudiado.

Figura 16. Cali, Colombia. Cox-Snell, bondad de ajuste del modelo de supervivencia de cáncer oral 1998-2007.



La Figura 16 muestra la bondad de ajuste del modelo para evaluar riesgos proporcionales de supervivencia de cáncer oral en Cali de 1998-2007, teniendo en cuenta las variables sexo, edad, periodo, tipo de tumor y estrato socioeconómico, ajustando lo residuales Cox-Snell dando un muy buen ajuste del modelo explicativo de la supervivencia comprobando los hallazgos de la regresión de Cox previamente realizada y confirmando el supuesto de proporcionalidad de las variables incluidas en el mismo.

7. DISCUSIÓN

La morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Cali, Colombia, correspondió aproximadamente a 1,6% del total de casos nuevos de cáncer y a 1.2% del total de muertes por cáncer registradas durante el periodo evaluado.

Bernal y Montes refieren que para el trienio 1994 a 1996 en Colombia las cifras de incidencia oscilan entre 4.1 y 4.4% (33).

En Colombia para el año 2009 el I.N.C reporta 146 casos nuevos de cáncer oral: 79 en hombres, 67 en mujeres, con un 2.7% del total de casos de cáncer (34). Durante el período 1962-2007 hubo 1637 casos de cáncer oral en Cali, Colombia que equivalen al 1.6% de los diagnósticos de cáncer. Los resultados del presente estudio coinciden con los reportados para Chile, 2005 (20); y son menores que en Brasil donde se reporta una incidencia de 2.8% (35).

La morbilidad por cáncer oral y faríngeo tuvo una disminución progresiva en hombres (APC=-1.3 (IC95%: -2.0,-0.6)) y mujeres (APC= -1.0 (-1.7,-0.4)) desde 1962 a 2007. La magnitud del cambio fue mayor en los hombres y la proporción de cáncer oral entre sexos es en promedio a nivel mundial de 2:1 (1), los hallazgos de esta investigación muestran similitud con esta cifra en los primeros períodos de estudio (1962-1971), pero llega a ser de 1.5:1 en el último quinquenio (2003-2007).

En términos de localización, en los resultados de este estudio, llama la atención el alto porcentaje de cáncer en zona de paladar (26.2%), siendo la segunda localización más frecuente después de lengua (41.0%); hallazgo que podrá analizarse a profundidad en un próximo estudio ya que difieren de los reportes de la literatura como los datos del programa SEER*Stat que muestran que el 30% de

los cánceres diagnosticados en Estados Unidos entre 1985 y 1996 ocurrieron en la lengua, seguidos por labio(22%), piso de la boca(13%), glándulas salivares(12%), mucosa bucal (6%), encía(6%) y paladar(4%)(13). En Colombia en 1999, con relación a las estructuras anatómicas más frecuentemente afectadas la lengua se sitúa en primer lugar coincidiendo con el presente estudio (33). En Cali, el RPCC excluye de su información carcinomas con origen epidermoide, lo que puede explicar en parte esta diferencia en las frecuencias entre países (10).

Según los hallazgos de este estudio el CECO representa el 66% de todos los tumores encontrados y es el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos de cavidad oral y orofaringe. Sin embargo la literatura reporta proporciones mayores para este tipo histológico como el tumor más frecuente, siendo el responsable del 90% del cáncer oral diagnosticado cada año en el mundo; donde el 10% restante corresponde a tumores de glándulas salivares, linfomas, sarcomas y otros (13).

El 75% de los CECO se detectan alrededor de los 60 años (1) similar a los hallazgos encontrados en Cali, y muestran que al inicio de la década de los ochenta que se aumentan los registros para sarcomas y linfomas, fenómeno que coincide con la parición del VIH-SIDA en la misma década (36).

El riesgo de morir por cáncer oral también disminuyó de manera significativa en los hombres durante todo el período de estudio, diferente de hallazgos como los presentados en Chile donde las tasas brutas de mortalidad entre 1955-2002 aumentó. Sin embargo, en las mujeres la mortalidad se mantuvo constante tanto para este estudio como para lo reportado en Chile (20). Es muy probable que este comportamiento se relacione con el aumento del consumo de tabaco entre mujeres en las tres últimas décadas (37).

En Estados Unidos, la mortalidad por cáncer oral y faríngeo ha disminuido desde 1970, estos cambios se asocian a un mayor conocimiento acerca del cáncer,

campañas de prevención, mejor tecnología y diagnóstico precoz (20), excepto en Puerto Rico donde incluso se reportó un incremento en las tasas de mortalidad para ambos sexos durante el periodo 1998-2002 (3). En Europa el comportamiento no es uniforme según lo reportado por la literatura hasta el 2004, donde se identifican tendencias en las tasas de mortalidad estandarizadas muy diferentes al interior del continente (38); el presente estudio muestra que en Cali también ha disminuido significativamente en personas mayores de 65 años para ambos sexos, estos hallazgos coinciden con la mayoría de reportes de la literatura de las Américas y otros continentes(1, 15, 16, 20); estos valores se acercan más a países como Grecia, Ukrania y Finlandia (38). Difieren en este aspecto los datos publicados en un estudio realizado en Sao Paulo (Brasil) donde la mayoría de localizaciones de cáncer oral presentan un comportamiento estático en las tasas estandarizadas de mortalidad (39). Brasil reporta que la mortalidad se encuentra en con cáncer de localización en cuerpo de lengua en un 49% de los casos, seguido por glándulas salivares 9% y piso de boca 8.7% (39), muy similar tanto al orden como la magnitud de la mortalidad para estas localizaciones con 35.5%, 14.9% y 10.2% en los hallazgos de nuestro estudio.

En países de economías emergentes o en vías de desarrollo, como la India, el principal objetivo es disminuir los casos diagnosticados en un estadío tardío III o lV; por el contrario en los Estados Unidos, todas las técnicas disponibles para el diagnóstico temprano de cáncer en la cavidad oral apuntan hacia facilitar al clínico la detección de lesiones premalignas. Se han realizado revisiones en cuanto a la efectividad de las técnicas de ayuda en el diagnóstico de lesiones malignas y premalignas, pero las conclusiones señalan que la biopsia y el estudio histopatológico continúan siendo la ayuda diagnóstica más aceptada (40, 41).

El futuro es prometedor en términos de mayor desarrollo en ayudas diagnósticas para optimizar la calidad del tratamiento ofrecido por los clínicos (41).

Para principios del siglo XXI, en el programa SEER* se proyectó que la supervivencia esperada para personas con cáncer oral fuera de 56.7% en América (42). Con base en el mismo programa se realizaron las proyecciones para inicios de siglo XXI analizando los datos de todos los países y regiones que tienen registros nacionales y locales de cáncer oral, y muestran que el valor se la supervivencia relativa (SR) a 5 años, ajustando por grupos poblacionales es de 52.7% entre los años 1997-2001 y 65.9% para 2002-2006 (43)

La supervivencia relativa del cáncer oral (SR) a 5 años en Cali fue 55.52% para el periodo 1998-2007, lo que se aproxima a dichas proyecciones en el continente. En un estudio reciente en Alemania se reportó que la supervivencia relativa a 5 años del cáncer oral era 54.6% (32), este siendo un país catalogado como desarrollado no difiere de los hallazgos encontrados para Cali, Colombia. Taiwan reporta un hallazgo similar de supervivencia relativa a 5 años al cáncer oral y faríngeo de 53.9% en el período de 1985-1994 (44).

Existen diferencias para los valores de supervivencia relativa del cáncer oral por sexos, según lo reportado en la literatura es mayor el valor para las mujeres en comparación con los hombres(32, 43, 45), y los hallazgos del presente estudio se encuentran similares.

La supervivencia en estadíos tempranos (I y II) de diagnóstico tiene una supervivencia según los reportes de la literatura del 80%, que disminuye a un valor casi del 20% para los estadíos tardíos (III y IV) (1, 46, 47), además cerca del 50% de los casos diagnosticados son detectados en estadíos III y IV de la enfermedad (47), que es un punto clave para la utilidad de estudios como el presente, para poner ante los ojos de los profesionales de la salud situaciones del cáncer oral en nuestro país alrededor de las cuales se reflexione y se evalúe en qué puntos podemos influenciar para disminuir su incidencia y letalidad.

A pesar que la incidencia ha disminuido significativamente no se superan las proyecciones que para principios de siglo, en algunas inclusive nuestros hallazgos están por debajo de lo esperado; y paradójicamente a nivel mundial el cáncer oral es diagnosticado a tiempo alrededor del 38% de los casos, cifra similar para otros tipos de cáncer que requieren de endoscopias para su diagnóstico como el de colon o de estómago (48).

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, los hallazgos para la ciudad de Cali durante el período de 1998-2007, muestran que el aumento de la edad se comporta como factor de riesgo para disminuir la supervivencia a los cinco años al presentar cáncer oral, y el tipo de tumor tipo linfoma presenta menor peligro de morir por esta entidad, estos hallazgos coinciden con los reportados en un estudio que consideró un modelo de riesgos proporcionales similar al planteado en esta investigación y encuentra como significativos la proporción del riesgo por sexo, edad, estadío del tumor, tipo histológico y sublocalizaciones (44).

La supervivencia calculada del cáncer oral en Cali por el método de Kapplan Meier para los tipos de tumores reveló que los linfomas tienen mayor supervivencia de 1 a 5 años con un 51% para este último comparado con los tumores orales indiferenciados con 41%, y al ajustar por sexo, edad, periodo y estrato socioeconómico esta diferencia fue significativamente mayor, representando casi el doble de riesgo a muerte.

Al hacer el análisis por variables consideradas importantes según la literatura internacional como estrato socioeconómico y grado de diferenciación (32, 43-45), no dan un valor significativo de independencia en los riesgos al ajustar por las demás variables del modelo; en el presente estudio esto se puede explicar por la cantidad de datos faltantes en los registros del período estudiado lo que puede justificar un análisis en años posteriores donde la cantidad de datos obtenidos son mayores y pueden dar mayor claridad en el análisis de estas variables en cáncer oral para la ciudad de Cali.

El análisis de riesgos proporcionales por la variable “período” en la presente investigación muestra que no tienen significancia estadística, al igual que los reportes de la literatura, lo que explica que el uso de esta variable se concentra en el objetivo de tener un análisis por quinquenios de tiempo y darle comparabilidad a los datos(44).

Se necesitan estudios futuros en los que se pueda determinar cómo varían la incidencia y mortalidad para cáncer oral en Cali según los estadíos del tumor (32, 39), que a pesar que la información es limitada, es viable sobretodo en los años posteriores al período analizado en el presente estudio.

También hacer un estudio estratificando las sublocalizaciones de cáncer oral, según las divisiones reportadas en la literatura para las localizaciones relacionadas y no relacionadas con el virus de papiloma humano (VPH)(16), con el fin de analizar lo que está pasando a través del tiempo en cuanto a tendencias por grupos de edad y sexo.

Es importante también realizar el análisis del período quinquenal recién culminado 2008-2011 para comparar que sucede para incidencia, mortalidad y supervivencia comparando los hallazgos del presente estudio, continuando con los códigos incluidos en el presente estudio (CIE-10) para hacer un análisis consecuente con los criterios de inclusión del presente estudio. Esto lleva a reconocer como principal limitación a nivel internacional la falta de consenso entre los autores en el cncepto de “cáncer oral” teniendo alrededor de 17 diferentes conceptos en las publicaciones internacionales (12).

Como trabajo a futuro también hacer un análisis con información registrada en registros poblacionales de diferentes regiones del país, con una trayectoria importante en este ejercicio con fines de tener una información más global de Colombia frente al cáncer oral.

Todos los estudios y las recomendaciones serán insumo de trabajo para la línea de investigación en cáncer oral del RPCC de la Universidad del Valle, en alianza académica con el grupo Pacífico Siglo XXI de la Escuela de Odontología de la misma Institución.

Los autores del presente estudio declaran que no hay conflicto de interés.

8. CONCLUSIONES

- Para incidencia de cáncer oral en Cali (Colombia) de 1962-2007 el tipo histopatológico más frecuente fue el carcinoma escamocelular.

- La incidencia y mortalidad de cáncer oral es mayor en hombres que en mujeres, y la relación diferencial está disminuyendo.

- La incidencia de cáncer oral en Cali (Colombia) de tiene una tendencia a la disminución según los datos de este estudio, para ambos sexos y todos los grupos de edad.

- La supervivencia de cáncer oral a cinco años disminuye significativamente al aumentar la edad de diagnóstico y es mayor en los tumores orales tipo linfomas en Cali (Colombia).

- Se necesitan estudios futuros que sigan alimentando los hallazgos acerca de esta patología y el comportamiento que tienen en el nivel poblacional, considerado como un análisis del riesgo poblacional para Santiago de Cali.

9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La mayor fortaleza del estudio se basa en el carácter poblacional que hizo posible la estimación de las tasas de incidencia, mortalidad para un periodo de casi medio siglo. Para el análisis de supervivencia un período de dos quinquenios con ventana de seguimiento para ambos de 5 años. Esta información logra documentar los principales hallazgos de riesgo de nivel poblacional de esta patología en la ciudad de Santiago de Cali.

Dentro de las fortalezas de este estudio para los profesionales de la salud está en conocer que tanto afecta a la población caleña esta patología y posicionar el tema dentro de la disciplina odontológica y sus afines a nivel local y nacional con el fin de definir qué medidas de prevención y detección temprana están dentro de nuestras competencias para disminuir la letalidad de la enfermedad.

La información del riesgo de cáncer para Cali se ha divulgado de manera general, en los nueve volúmenes de “Cancer Incidence in Five Continents”, una publicación de la Organización Mundial de la Salud revisada por pares.

Los procedimientos de recolección y registro de información estandarizados garantizan la validez interna y la posibilidad de comparar los resultados con los observados en otras regiones del mundo.

Pero, se deben mencionar algunas debilidades: las relacionadas con las limitaciones de los censos generales de población de Colombia y la falta de disponibilidad de información en la historia clínica para realizar estadificación de los tumores, determinar los grados de diferenciación y hacer una mejor clasificación de su morfología; considerando también que la calidad de la

información para análisis exhaustivos como el de supervivencia sobre todo para identificación y fecha de nacimiento, aspectos en los cuales se trabaja día a día en el RPCC con el fin de ir mejorando a través del tiempo. En el registro poblacional no se incluyen tumores de piel.

Otra limitación importante en el estudio es la falta de consenso internacional en cuanto a la definición de la categoría “cáncer oral”.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bittar Olivera T, Paranhos LR, Fornazar DH, Pereira AC. Epidemiological features of oral cancer – a world public health matter. RFO. 2010;15:7.
2. 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. 2008;28:2458-70.
3. Suarez E, Calo WA, Hernández EY, Díaz EC, Figueroa NR, Ortiz AP. Age-standardized incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancer in Puerto Rico and among Non-Hispanics Whites, Non-Hispanic Blacks, and Hispanics in the USA. BMC Cancer. 2009;9:129.
4. Rocha Buelvas A. Cáncer oral: el papel del odontólogo en la detección temprana y control. Rev Fac Odontol UnivAntioq. 2009;21(1):9.
5. Colombia, Instituto Nacional de Cancerología. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas en piel y carcinoma escamocelular. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2001.
6. Zini A, Czeninski R, Sagan Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites J Oral Pathol Med. 2010;39:299–305.
7. Sunny L, Yeole B, Hakama M, Shiri R, Sastry P, Mathews S, et al. Oral Cancers in Mumbai, India: a Fifteen Years Perspective withRespect to Incidence Trend and Cumulative Risk. Asian Pacific J Cancer Prev. 2004;5:7.
8. World Health Organization, WHO. Global Action Against Cancer. WHO library; 2005.
9. World Health Organization, WHO. Cancer incidence in five continents. IARC publications; 2007.
10. Bravo LE, Collazos T, Collazos P, García LS, Correa P. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. Colombia Médica. 2012;43(4):10.
11. Colombia, Instituto Nacional de Cancerología. Plan Nacional para el control del cancer en Colombia 2012-2020. Bogotá: Ministerio de Salud y la Protección Social, 2012.
12. Tapia JL, Goldberg LJ. The Challenges of Defining Oral Cancer: Analysis of an Ontological Approach. Head and Neck Pathol. 2011;5:9.
13. Rhodus NL. Oral Cancer: Early Detection and Prevention. Inside Dentistry, 2007:2-5.
14. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. CA Cancer J Clin. 2002;52:11.
15. Donnell A, Jin S, Zavras AI. Delay in the diagnosis of oral cancer. J Stomatol Invest. 2008;2:12.
16. Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in Oropharyngeal 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(11):2635-44.
17. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and Tonsil Carcinoma: Increasing Trends in the U.S. Population Ages 20–44 Years. CANCER. 2004;103(9):7.
18. Peña G A, Arredondo L M, Vila M L. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. *Rev Cubana Estomatol*. 2006;43(1).
19. Weiliu Q, Jiawei Z. Development of oral and maxilofacial oncology in China. Chinese Med J. 2003;116(10):7.
20. Riera P, Martínez B. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. Rev Méd Chile. 2005;133:9.

21. Bhurgri Y, Bhurgri A, Usman A, Pervez S, Kayani N, Bashir I, et al. Epidemiological Review of Head and Neck Cancers in Karachi. Asian Pacific J Cancer Prev. 2006;7:6.
22. USA, Arizona Department of Health Services (ADHS). Comparability of Cause of Death and continuity of Statistical Trends following implementation of ICD-10 and of the new standard for Age-adjustment of Rates, 2000.
23. García J M, Lence A JJ, Sosa R M, Amarilys L, Moya M, Fernández G L. Mortalidad del cáncer bucal en Cuba (1987-1996). Rev Cubana Oncol. 1999;15(2):5.
24. Clèries R, Ribes J, Moreno V, Esteban L, Pareja L, Galvez J, et al. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. Gac Sanit. 2006;20:7.
25. Dickman P, Hakulinen T. Population-based cancer survival analysis: DRAFT; 2003.
26. Estève J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research: descriptive epidemiology. 128 ed. París, Francia: IARC Scientific Publications; 1994.
27. Colombia, Alcaldía Municipal de Santiago de Cali. Cali en cifras 2011. Cali: Alcaldía Municipal, 2012.
28. Colombia, Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE). Proyecciones poblacionales de Colombia 1985-2020, DANE. Bogotá: DANE, editor: Imprenta Nacional; 2005.
29. Pérez A, Gil JFA. Tamaño de la Muestra en Análisis de Sobrevida. Rev Col de Est. 2000;23(2):19.
30. Cendales R, Pardo C. La calidad de certificación de la mortalidad en Colombia, 2002-2006. Rev salud pública. 2011;13(2):10.
31. USA, National Cancer Institute (NCI). Surveillance Research Program, SEER*Stat software. version 6.3.6; 2007.
32. List S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczek B, et al. Survival of Patients with Oral Cavity Cancer in Germany. PLoS ONE. 2013;8(1):6.
33. Bernal Baláez AE, Montes Campuzano VH. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER ORAL COLOMBIA: *Trienio 1994 – 96;* 1999; 195.
34. Colombia, Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recopilaciones anuales, 2009. Bogotá: INC; 2010.
35. World Health Organization, WHO. Globocan, 2008. In: WHO, 2009.
36. Saldarriaga Cantillo A, Bravo LE, Londoño Ó, García LS, Collazos P. Epidemiological surveillance of the HIV/AIDS complex through the analysis of trends in the incidence of Kaposi's sarcoma in Cali, Colombia. Colombia Médica. 2012;43(4):8.
37. Valdés Salgado R, Hernández Avila M, Sepúlveda Amor J. El consumo de tabaco en la Región Americana: elementos para un programa de acción. salud pública de méxico. 2002;44(1):11.
38. La Vecchia C, Luchinni F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. J Oral Oncology. 2003;9(13):7.
39. Auntunes J, Biazevic M, De Araujo M, Tomita N, Chinellato L, Narvai P. Trends and spatial distribution os oral cancer mortality in Sao Paulo, Brazil 1980-1998. Oral Oncology. 2001;37:6.
40. Ranaa M, Zapf A, Kuehlea M, Gellricha N-C, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. European Journal of Cancer Prevention. 2012;21:7.
41. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive Techniques for Oral Cancer Examination and Lesion Diagnosis : A Systematic Review of the Literature. JADA. 2008;139:10.
42. Pulte D, Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. The Oncologist. 2010;15:8.

43. Benner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. Lancet. 2002;360:5.
44. Chen P, Shieh T, Ho P, Tsai C, Yang Y, Lin Y, et al. Prognostic factors associated with the survival of oral and pharyngeal carcinoma in Taiwan. BMC Cancer. 2007;7:11.
45. Pulte D, Benner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. The Oncologist. 2010;15:8.
46. Waal IVd. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):5.
47. Van der Wall I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):5.
48. Mignogna M, Fedele S, Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. European Journal of Cancer Prevention. 2004;13:4.