

2ej
19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA

NUEVOS CONCEPTOS EN EL TRATAMIENTO DE
ALGUNAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS
MAS FRECUENTES EN CAVIDAD ORAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N

Takata Yamasaki, Alejandro
Rodriguez Villar, Irma



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	PAGS.
Protocolo de Tesis	1
Introducción General	7
Capitulo I. Generalidades de las Neoplasias.	9
I.1 Definición de Neoplasia	10
I.2 Nomenclatura y Clasificación	11
I.3 Dx. Diferencial entre Neoplasias Benignas y Malignas	13
I.4 Células Neoplásicas	13
a) Estructura	
b) Formando parte de tejidos	
I.5 Fisiología	15
a) Cambios de membrana	16
b) Crecimiento	17
I.6 Bioquímica	18
I.7 Citogenética	20
I.8 Carcinogénesis	22
I.9 Diseminación de las Neoplasias	27
I.10 Diagnóstico y Valoración	29
I.11 Fisiopatología	35
I.12 Enfoque Multidisciplinario	35
Capitulo II. Neoplasias Malignas Buceales más Frecuentes.	39
II.1 Tumores (origen epitelial)	40
II.1.A. Carcinoma Epidermoide	40
II.1.B. Carcinoma de labio	42
II.1.C. Carcinoma de lengua	43
II.1.D. Carcinoma de piso de boca	45
II.1.E. Carcinoma de mucosa vestibular	46
II.1.F. Carcinoma verrugoso	47

	PAGS.
II.2. Tumores (origen conectivo)	49
II.2.A. Fibrosarcoma	49
II.2.B. Condrosarcoma	51
II.2.C. Linfoma Africano de los Mexi- lores (Tumor de Burkitt).	52
II.3. Tumores de Glándulas Salivales	53
II.3.A. Glándulas salivales mayores	53
II.3.A.1 Carcinoma Mucoepidermoide	53
II.3.A.2 Adenoma Pleomorfo Maligno (T.M)	55
II.3.A.3 Carcinoma Epidermoide (Cerci- noma Espinocelular).	56
II.3.A.4 Adenocarcinoma de Células Acinosas. (Adenocarcinoma, ade- noma de células acinicas y se - rosas.	56
II.3.B. Glándulas salivales menores	58
II.3.B.1 Carcinoma Quístico Adenoideo	58
Capitulo III. Nuevos Conceptos de Tratamiento para Cáncer Bucal.	62
III.1 Cirugía	63
III.1.A. Cirugía Tradicional	63
III.1.A.1 Carcinoma Escamoso del Reborde Alveolar inferior.	63
III.1.A.2 Carcinoma Escamoso de Lengua	65
III.1.A.3 Carcinoma de Glándulas Saliva- les	
Mayores	67
Menores	70
III.1.B. Cirugía Reconstructiva	72
III.1.B.1 Reconstrucción Mandibular	73
1.- Uso combinado de mandíbula homo- loga y hueso autólogo	75
2.- Reconstrucción Microvascular	77

	PAGS.
3.- Colgajo Pedio Dorsal Libre Arterializado	78
4.- Colgajo de Ingle Modificado	81
5.- Colgajo Nasolabial	83
III.2 Radioterapia	85
III.2.A. Terapia de Radiación de Partículas Densamente Ionizantes	85
III.2.B. Laser CO ₂	88
III.2.C. Sensibilizadores y Protectores de la Radiación	91
III.2.C.a. Sensibilizadores	91
III.2.C.b. Protectores	94
III.2.D. Fotosensibilizadores	97
III.3 Quimioterapia	100
III.3.A. Quimioterapia antineoplásica	101
III.3.B. Combinación Adriamicina/Cisplatino/Ciclofosfomida (ensayo).	103
III.4 Inmunoterapia	107
III.4.A. Agentes Inmunoterapéuticos	109
III.5 Terapia Combinada	113
III.5.A. Terapia de Radiación Intraoperativa	113
III.5.B. Hipertermia	117
Conclusiones	124
Resultados	124
Alternativas	125
Bibliografía	126

NUEVOS CONCEPTOS EN EL TRATAMIENTO
DE ALGUNAS DE LAS NEOPLASIAS MALIG-
NAS MAS FRECUENTES EN CAVIDAD ORAL.

C.D. MARIA EUGENIA ROLDAN
ALUMNOS. RODRIGUEZ VILLAR IRMA.
TAKATA YAMASAKI ALEJANDRO.

PROTOCOLO PARA TESIS

RODRIGUEZ VILLAR IRMA
TAKATA YAMASAKI ALEJANDRO

TITULO DEL PROYECTO

NUEVOS CONCEPTOS EN EL TRATAMIENTO DE ALGUNAS DE
LAS NEOPLASIAS MALIGNAS MAS FRECUENTES EN CAVIDAD
ORAL.

AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO:

CLINICA

RADIOTERAPIA
QUIMIOTERAPIA
INMUNOTERAPIA
CIRUGIA

PERSONAS QUE PARTICIPAN:

ASESOR: C.D. MARIA EUGENIA ROLDAN.

ALUMNOS: IRMA RODRIGUEZ VILLAR.

ALEJANDRO TAKATA YAMASAKI.

FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA:

Las neoplasias bucales constituyen un grupo numeroso de características variables, y es necesario que el odontólogo se encuentre familiarizado con ellas, ya que en muchas ocasiones puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que constituye una responsabilidad muy grande el tener conocimiento adecuado de éstas lesiones en cuanto a su incidencia, características clínicas y síntomas, para lograr un diagnóstico precoz que permita el tratamiento adecuado y oportuno.

Los programas de estudio de Cirugía en las Escuelas de Odontología, no cubren con los conocimientos mínimos que deberían tener los alumnos en lo que se refiere a Patología Oral: (diagnóstico y tratamiento).

Nosotros haremos una breve síntesis de diagnóstico y tratamiento de algunas de las neoplasias malignas más frecuentes en cavidad oral.

La justificación Bio-Psico-Social se encuentra dada en que: el conocimiento adecuado del diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias malignas bucales, aumentará la posibilidad de devolver al paciente su salud biológica, además que psicológicamente, el paciente ya no verá su problema como irremediable. Socialmente, con un conocimiento adecuado del diagnóstico y una correcta canalización de casos de neoplasias malignas; la población en general se beneficiará con un tratamiento eficaz.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Nuestro trabajo de investigación trata de dar a conocer los diferentes técnicas que se emplean en la actualidad para el tratamiento de las neoplasias malignas, aun cuando en realidad esto no se practique, sino a nivel hospitalario.

El cáncer oral ocupa el segundo lugar entre las causas productoras de muerte en el hombre y año tras año aumentan sus depredeciones.

Aunque los científicos todavía no conocen la etiología del cáncer oral, tienen identificados muchos factores que contribuyen a su desarrollo, entre los que se encuentran: higiene oral pobre, irritación crónica, el fumar cigarrros y pipos, ya que el calor elevado irrita los tejidos bucales; también ocurre ésta afección en las personas que ingieren grandes cantidades de alcohol, que por consiguiente fuman mucho y así combinandose éstos factores, aumentan las posibilidades de desarrollo del cáncer oral.

El odontólogo debe estar adecuado y contar con un adiestramiento suficiente, cuya dinámica de trabajo le permite, además de descubrir clínicamente cualquier lesión maligna de la boca, el referir el caso para su tratamiento satisfactorio, utilizándose las diferentes técnicas nuevas de terapéutica contra las neoplasias malignas. Por esto, vamos a considerar en nuestro trabajo de tesis, algunos tratamientos alternativos.

Desde hace tiempo, lo que más se emplea hasta la fecha en el tratamiento del cáncer, es la extirpación quirúrgica, quimioterapia y la radioterapia. Hoy en día, la mayoría de las investigaciones clínicas sobre el cáncer, se dedican a la búsqueda de compuestos y sustancias que destruyen o inhiben selectivamente el crecimiento de células cancerosas, sin efectos adversos importantes sobre las células normales.

En la actualidad existen algunos especialistas que ante la presencia de cualquier patología en boca, se deciden únicamente por el tratamiento quirúrgico, siendo que hoy en día se han desarrollado nuevas técnicas alternativas de

tratamiento del cáncer oral.

Por lo tanto se propone que: se reestructuren los programas de patología oral, para que en base a eso los alumnos en clínica, desempeñen un buen papel elaborando un diagnóstico adecuado que aumente las posibilidades de éxito en el tratamiento.

OBJETIVOS:

- Describir los factores predisponentes que se dan, con más frecuencia, en el cáncer oral de la población.
- Mencionar la información más reciente en el tratamiento del cáncer oral, para que el cirujano dentista, tenga nociones de la terapéutica a seguir y refiera el caso al especialista.

HIPOTESIS:

La falta de conocimientos para la elaboración del diagnóstico y tratamiento del cáncer oral, por parte del cirujano dentista, aunado a factores higiénico-sanitarios y a condiciones socio-económicas inadecuadas de la población, trae como consecuencia un aumento en la mortalidad del cáncer en dichos pacientes.

Con los conocimientos básicos de patología oral y los nuevos programas de higiene general y buco-dental, se obtendrán posibilidades mayores de vida para la población.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisarán los archivos del CENIDS, de la biblioteca del CMN, Oncología, ADM., durante el período comprendido entre los años de 1980 a 1982. De allí, se seleccionarán las afecciones neoplásicas de la cavidad bucal más frecuentes y su tratamiento.

Todas las ciencias, en una o en otra medida, siguen los pasos del Método Científico. Su aplicación se verá condicionada en nuestro tema de estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

MES.	ACTIVIDADES.
Marzo	Elaboración del protocolo.
Abril	Búsqueda de artículos.
Mayo	Inicio de tesis (asesoría).
Junio	Asesoramiento.
Julio	Finalización de tesis.

BIBLIOGRAFIA:

- Archer, H.: Cirugía Bucal, 2ª. ed., Edt. Mundi, Buenos Aires, 1968.
- Robbins, S.L.: Patología Estructural y Funcional, 1ª. ed., Edt. Interamericana, México, 1975.
- Kruger, G.: Tratado de Cirugía Bucal, 4ª. ed., Edt. Interamericana, México, 1975.
- Shefer, W.G.: Tratado de Patología Bucal, 3ª. ed., Edt. Interamericana, México, 1977.
- Zegarelli, E.V.: Diagnóstico en Patología Oral, reimpresión, Edt. Salvat, Barcelona, 1977.
- Thoma, T.: Patología Oral, 2ª. ed., Edt. Salvat, México, 1980.
- Ries, G.: Cirugía Bucal, 8ª. ed., Edt. El Ateneo, Buenos Aires, 1979.
- Lynch, M., Burket,: Medicina Bucal, 2ª. ed., Edt. Interamericana, México, 1983.

INTRODUCCION

A pesar de que el cáncer es una enfermedad tan antigua como el hombre mismo (se han encontrado lesiones características de éste mal, en los huesos del *Pithecanthropus erectus*), nunca había llegado a tener la importancia que tiene en la actualidad. En los últimos años, la tasa de mortalidad por cáncer ha experimentado un sensible aumento, aún teniendo en cuenta los progresos realizados en la investigación sobre ésta enfermedad.

Hasta hace poco tiempo, la Odontología se limitaba al reconocimiento y tratamiento de las enfermedades propias de los dientes y de sus secuelas directas. Hoy en día el profesionalista en general tiene un especial interés sobre el diagnóstico y el tratamiento de toda la patología de la cavidad bucal, incluyendo los tumores benignos, sin dejar de conocer las medidas terapéuticas que se utilizan para combatir las neoplasias malignas, de manera que el cirujano dentista pueda distinguir entre las neoplasias benignas y las malignas y de ésta manera solicitar con oportunidad la cooperación del especialista para que se realice el tratamiento adecuado con la debida oportunidad.

El presente trabajo está destinado a los estudiantes de Odontología y a personas interesadas en el cáncer. Tenemos la esperanza de que sea de utilidad para los lectores de la misma. Se han incluido estudios sobre la terapéutica de las neoplasias malignas, que incluyen:

Cirugía

Quimioterapia

Termoterapia

Radioterapia

Inmunoterapia

Fotosensibilizadores

CAPITULO I

INTRODUCCION

GENERALIDADES DE LAS NEOPLASIAS.

Para poder abordar el tema de las neoplasias malignas más frecuentes en cavidad oral, tendremos que empezar por definir conceptos y teorías básicas del cáncer en general.

Por principio de cuentas tenemos que neoplasia puede ser considerado como cualquier nuevo crecimiento. Más específicamente se define como: "La reacción difrúfico-proliferativa del organismo como respuesta a distintos factores nocivos externos e internos, que alteran notablemente la composición y estructura de los tejidos y células; y modifican su metabolismo".

El cáncer es un grupo de enfermedades que se observan en todas las razas y todas las edades, no sólo en el hombre, sino en todas las especies animales y vegetales. Sin embargo se observan diferencias netas en la frecuencia de cáncer en localización anatómica y en tipo histopatológico, según las poblaciones humanas.

CONOCIMIENTOS BASICOS.

I.1.- Definición de Neoplasia.

Willis (1952) define a la neoplasia como:

Una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y que no está coordinado con éstos mismos, y que persiste en la misma manera excesiva aún después de cesar el estímulo que desencadenó el cambio.

Además, podemos agregar que las células neoplásicas no tienen una función y que son autónomas de los mecanismos que regulan la morfostesis.

Las células neoplásicas difieren de las normales en varias características anatómicas, funcionales y bioquímicas que permiten diferenciarlas entre sí; sin embargo, lo que es de mayor importancia en la transformación neoplásica, desde el punto de vista biológico, es que las células neoplásicas se comportan radicalmente diferente a las células normales, principalmente por su autonomía en relación a los procesos de control de crecimiento y reproducción de las células normales.

Las características comunes que se pueden encontrar en la mayoría de las neoplasias son:

- a) Las neoplasias son trastornos del crecimiento y diferenciación de las células.
- b) La velocidad de crecimiento es excesiva.
- c) El crecimiento es progresivo e ilimitado.
- d) La alteración neoplásica incluye un cambio intrínseco y hereditario de las células.
- e) El crecimiento es autónomo.

I.2.- Nomenclatura y Clasificación de las Neoplasias.

Existen muchos problemas en cuanto a la nomenclatura de estas lesiones, por lo que es difícil generalizar sobre las mismas. El principal problema estriba en que muchos de los nombres de las neoplasias, no siempre corresponden a su histogénesis, además de que muchas veces no incluyen a las células de origen y que algunas se designen con los nombres de los investigadores que han aportado conocimientos de ciertas neoplasias.

Con las excepciones anteriores, se pueden seguir las siguientes reglas en cuanto a la nomenclatura de las neoplasias:

a) Las neoplasias benignas de tejido conectivo se denominan agregando el sufijo "oma" al tipo celular de origen (leiomioma, lipoma, fibroma, etc....)

b) Las neoplasias benignas de tejido epitelial de revestimiento se llaman "papilomas", y los de epitelio glandular "adenomas", pero hay excepciones.

c) Las neoplasias malignas de tejido conectivo se conocen como "sarcomas", junto con el tipo celular de origen en casos específicos (fibrosarcoma, liposarcoma, leiomiomasarcoma, etc....), con excepciones.

d) Las neoplasias malignas de tejido epitelial son llamadas carcinomas, aunque también hay excepciones como el del adenoma bronquial, que en realidad es un carcinoma broncogénico de menor agresividad.

Algunas neoplasias toman su nombre a partir del órgano de donde se originan, como el caso del meningioma, el timoma, el hepatoma, etc...; otros se denominan según las células que los componen, como el plasmocitoma, el tumor de células gigantes, etc...

Cuando las neoplasias se forman por más de un tipo celular, su nombre puede referirse como Mixto, como es el tu -

mor mixto de glándula salival (morfológicamente), el fibro-adenoma mamario, el carcinoma (en donde tanto el epitelio como el estroma de un órgano, muestren transformación maligna), o el tumor de colisión (cuando dos tumores malignos de histogénesis independiente crecen juntos, como en la metástasis de un carcinoma a otro).

Los epónimos se utilizan en homenaje a médicos que investigaron y aportaron avances en el conocimiento de algunas entidades, como lo son la Enfermedad de Hodgkin (grupo de linfomas malignos), el tumor de Wilms (nefroblastoma), el sarcoma de Kaposi (hemangiosarcoma), etc...

CLASIFICACION.

Las neoplasias pueden clasificarse de acuerdo a lo siguiente:

- a) Pronóstico: Benignas
 Malignas

Se refiere al comportamiento clínico y cambios histopatológicos de la neoplasias.

- b) Tejidos de Origen: Mesenquimatoso.-
- 1) Tejido conectivo y derivados.
 - 2) Tejido endotelial y afines.
 - 3) Células sanguíneas y afines.
 - 4) Músculos.

- c) Tipo Celular: Epiteliales
 Simples
 Mixtas
 Compuestas

I.3.- Diagnóstico diferencial entre Neoplasias Benignas y Malignas.

El diagnóstico diferencial es de gran importancia, ya que la decisión adoptada, depende tanto el tratamiento de la lesión, como las perspectivas del paciente. Para el diagnóstico diferencial se emplean muchos requisitos, como las características generales de las neoplasias malignas y benignas, de manera más particular, aquellas características que las diferencian unas de otras.

- a) Diferenciación y Anaplasia
- b) Rapidez de Crecimiento
- c) Propagación (Metástasis).

Tomando en cuenta dichas características, podemos deducir las diferencias generales entre las neoplasias Malignas y Benignas.

BENIGNAS.

- 1) Con frecuencia son encapsulados.
- 2) No son de crecimiento invasivo.
- 3) Bien diferenciadas.
- 4) De crecimiento lento.
- 5) Proporción de mitosis baja.
- 6) No dan metástasis.

MALIGNAS.

- No presentan cápsula.
- Son invasivas.
- Pobremente diferenciadas.
- De crecimiento rápido.
- Proporción alta de mitosis.
- Metastatizan.

Cabría definir el concepto de anaplasia. La anaplasia se puede utilizar como sinónimo de indiferenciación, que denota la falta de diferenciación celular, y es raras veces encontrada, excepto en las neoplasias malignas.

I.4.- Células Neoplásicas.

En una neoplasia anaplásica o indiferenciada, las células tienden a presentar lo siguiente:

- a) Alta desorganización.
- b) Pobre diferenciación.
- c) Pleomorfismo, que se refiere a la variación de tamaño y forma.
- d) Relación Núcleo-Citoplasma incrementada, llegando a ser de 1:1 en lugar de la relación normal de 1:4 ó 1:6.
- e) Hiperchromatismo, que indica que el núcleo posee abundante DNA, y se tiñe intensamente de oscuro.

Los tumores benignos y malignos, tienen dos componentes básicos:

- 1) Células en proliferación, que forman el Parénquima.

Todas las células parenquimatosas tienen algunos caracteres en común, pues han presentado alguna alteración fundamental (transformación), que las provee de capacidades neoplásicas. La diferenciación de las células parenquimatosas indica la extensión en la cual guardan semejanza con las células normales de origen, e incluye la medida en que alcanzan sus caracteres morfológicos y funcionales plenamente maduros.

- 2) Estroma.

Sirve de sostén y consiste de tejido conectivo, vasos sanguíneos y probablemente linfáticos. Es vital para la supervivencia y el crecimiento de una neoplasia, y es patente que al comenzar la neoplasia, el desarrollo del riego vascular y de sostén del mismo se debe al estroma que contiene.

I.4.A.- Estructura.

La Citología Exfoliativa, la cual examina células neoplásicas, revela que no hay diferencias cualitativas o específicas con sus homólogos normales, sino que las diferencias son de grado y/o frecuencia. Con éstas bases se establecieron criterios que nos permiten distinguirlos:

a) Tamaño y Formas diversos (Pleomorfismos).

B) Citoplasmas.- Pueden conservar la estructura característica de su función original.

c) Núcleo.- Puede aumentar de tamaño, o mostrar variaciones de tamaño más amplias que las del tejido homólogo normal.. Además, el núcleo puede mostrar también hipercromatismo, o mitosis anormales, ya sea en número y/o morfología.

d) Relación Núcleo-Citoplasma.- Se encuentra incrementada, pudiendo llegar a ser de 1:1, en lugar de la relación normal que es de 1:4 ó de 1:6, debido a el aumento del tamaño del núcleo.

I.4.8.- Formando parte de tejidos.

Las células neoplásicas, formando parte de los tejidos, revelan otras alteraciones en sus relaciones con los demás elementos tisulares, las cuales incluso, son más aparentes que los cambios citológicos finos, como ocurre en las neoplasias bien diferenciadas, en donde dicha alteración se manifiesta como un cambio del comportamiento celular. En el caso de las células neoplásicas, las células tienden a presentar, además de los criterios que permiten distinguirlos ya mencionados, alta desorganización, pobre diferenciación y adoptan formas inespecíficas. También, se pierden las relaciones topográficas normales con los tejidos vecinos y el tumor aparece como una masa mal limitada de células más o menos semejantes, con numerosas mitosis.

I.5.- Fisiología.

La fisiología de las células neoplásicas pueden alterarse de dos maneras:

1) Por anomalías en las funciones características del tipo celular que da origen el tumor. La tendencia general de las células neoplásicas, es de disminuir su actividad funcional específica en favor de una actividad mitótica más

vigorosa, y éstos dos fenómenos tienen una relación inversa, es decir que mientras mayor sea la velocidad de crecimiento de la neoplasia, menor es la participación de las células neoplásicas en funciones diferenciadas y específicas. Lo que conservan las células neoplásicas de actividad específica, es uno de los factores más importantes en el diagnóstico histológico de los tumores, o para el juicio de la eficiencia del tratamiento, o para la resección del tumor.

2) Por aparición de nuevas funciones, que no son propias de las células homólogas normales. Esto puede dar origen a síndromes peculiares, como el carcinoma broncogénico que secreta insulina, o como el carcinoma de riñón que produce parathormona; éstos, se conocen como síndromes paraneoplásicos.

I.5.A.- Cambios de Membrana.

Ciertas propiedades de las células neoplásicas residen en la membrana, probablemente porque éste organelo subcelular está intrínsecamente alterado, o porque allí se encuentran las moléculas responsables de los cambios en la función celular. Se ha demostrado que en las células de diversos tipos de tumores, no en todos, se presentan ciertas alteraciones funcionales, que son:

1) Disminución de su adhesividad.

Se refiere a que en los tejidos homólogos, la fuerza necesaria para separar células normales es mayor que la que se requiere para aislar las células neoplásicas, además de que la agitación mecánica de los tumores, desprende células sueltas en mayor número que si el mismo procedimiento se aplicase a tejidos normales. La disminución de adhesividad de las células neoplásicas contribuye de alguna manera a la diseminación tumoral, ya sea por vía hematogena, linfática o contacto. Se ha sugerido que la diferencia de adhesividad se debe a la concentración de Ca . en la membrana celular, que sería mayor en células normales que en las neoplásicas.

2) Falta de inhibición por contacto.

La inhibición por contacto es un fenómeno que caracteriza a las células normales en cultivos de tejidos en medio sólido. Cuando se cultivan células epiteliales en plasma o películas de colágeno reconstituido, las células se desplazan y revelan gran actividad de membrana, caracterizada por la aparición de velos en toda la periferia, sobre todo en el área que corresponde a la dirección de su desplazamiento. Además, también es prominente la multiplicación celular, caracterizada por síntesis de DNA, RNA y proteína. Al ponerse en contacto las membranas de las dos células, la formación de velos cesa bruscamente y cesa el desplazamiento de las células, además de la disminución rápida de la síntesis de DNA, RNA y proteína, que se traduce en el cese de la multiplicación celular. La falta de inhibición por contacto en las células neoplásicas se ha visualizado como la expresión in vitro de las características de los tumores, que no reconocen freno en su movimiento y multiplicación celular. ³⁵

3) Disminución de uniones firmes.

Las células tumorales demuestran disminución de uniones firmes, uniones que sirven para el acoplamiento eléctrico y el intercambio de moléculas pequeñas entre células vecinas. La unión firme es una zona de baja resistencia que permite el paso de la corriente eléctrica de una célula a otra con un mínimo de atenuación. Además, tiene una elevada permeabilidad para iones inorgánicos y otras moléculas pequeñas, que pasan libremente a través de ella, y se supone que tienen funciones reguladoras de procesos tan importantes como el movimiento, la división o la diferenciación celular.

I.5.8.- Crecimiento.

Una de las características sobresalientes de los tumores es su crecimiento indefinido, lo que sugiere un trastorno en

la regulación de la proliferación celular, aunque también incluye anomalías cromosomales. El crecimiento neoplásico puede dividirse en iniciación, promoción y progresión; las dos primeras se refieren a la manera en como se instale el proceso neoplásico, mientras que la última, describe las distintas transformaciones que puede mostrar durante su evolución.

1) Iniciación.- Las células se transformen irreversiblemente en elementos neoplásicos latentes o dormidos. La iniciación es rápida y parece ser consecuencia de una sola aplicación del agente iniciador, es permanente e irreversible, pero puede permanecer oculta en ausencia de una promoción adecuada.

2) Promoción.- Cambian de células dormidas a un estado de crecimiento activo. La promoción es inespecífica y puede llevarse a cabo por diversos factores, entre los que destacan la irritación mecánica, la inflamación y la acción de algunas sustancias químicas.

3) Progresión.- Engloba los cambios que sufre la neoplasia una vez que ya se ha establecido y explica las variaciones en el comportamiento de los tumores de evolución estereotipada; éstas variaciones deben de interpretarse como la selección de clones neoplásicos en base a las condiciones ambientales, creadas por la reacción huésped-tumor y por las distintas intervenciones terapéuticas.

4) Regresión.- Fenómeno poco común, en el que una neoplasia detiene espontáneamente su crecimiento por largos períodos o definitivamente, y en pocos casos, desaparecer por completo.

I.6.- Bioquímica.

Se han encontrado varios trastornos bioquímicos en las cé-

lulas neoplásicas, aunque de poca significancia y son los siguientes:

1) No hay acontecimientos bioquímicos que sean señales inequívocas de cáncer.

2) Todas las células neoplásicas tienen desviaciones bioquímicas, en comparación a sus precursoras normales.

3) Todas las células neoplásicas indiferenciadas sufren una simplificación de sus capacidades metabólicas, y por lo tanto, convergen hacia un perfil común.

4) Efecto Warburg.

- Aumento de producción de ácido láctico por glucólisis de 5 a 10 veces mayor que la producida por tejidos homólogos.

- Ausencia del efecto de Pasteur.

El efecto de Warburg se refiere a la tendencia de las células neoplásicas a utilizar mecanismos glucolíticos incluso en presencia de aportes adecuados de oxígeno. Cuanto más rápidamente se divide una célula, más depende de la glucólisis anaerobia. Parece que el efecto Warburg depende de una disfunción de las mitocondrias, quizá bajo el estímulo de elevadas demandas energéticas de la población celular en rápida división. ³⁵

Las células cancerosas presentan un tipo distinto de metabolismo. Aunque poseen todas las enzimas requeridas para la mayoría de las rutas metabólicas centrales, casi todos los tipos de células cancerosas muestran una anomalía en la integración de la secuencia glucolítica con el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. El ritmo de consumo de oxígeno de las células cancerosas es algo inferior a los valores correspondientes de las células normales. Sin embargo, las células tienden a utilizar de 5 a 10 veces más glucosa que en los tejidos normales, y la mayor parte de ella la convierten en lactato, a pesar de que tienen casi un ritmo respiratorio normal. Este fenómeno de producción aerobia de lactato se denomina glucólisis aeróbi-

La formación aeróbica de lactato tiene efecto sólo en pocos tejidos normales, como los eritrocitos o los músculos esqueléticos y cardiacos bajo condiciones de intenso esfuerzo. El resultado neto de la glucólisis aeróbica en la bioenergética de las células cancerosas consiste en que además de generar ATP en las mitocondrias por la respiración y la fosforilación oxidativa, se produce una gran formación de ATP por la glucólisis que tiene lugar en el compartimiento extremomitocondrial. Se ha llegado a la conclusión de que en las células cancerosas, los factores que normalmente regulan la velocidad de la glucólisis ajustada al ritmo de utilización del piruvato por el ciclo de los ácidos tricarbóxílicos, son defectuosos o están alterados. El efecto sistémico más importante de éste desequilibrio metabólico de las células cancerosas consiste en la utilización de una gran cantidad de glucosa sanguínea y en la liberación correspondiente de grandes cantidades de lactato a la sangre. El lactato así formado, es entonces reclinado en el hígado, que otra vez produce glucosa sanguínea por un proceso de gluconeogénesis, de modo parecido a como ocurre durante un trabajo muscular forzado. Dado que la formación de una molécula de glucosa a partir del lactato, que tiene lugar en el hígado, requiere la aportación de seis moléculas de fosfato de alta energía, mientras que la célula cancerosa produce sólo dos moléculas de ATP por mol de glucosa transformada en lactato, la célula cancerosa puede considerarse como un parásito metabólico que depende del hígado para obtener un aporte sustancial de energía.

I.7.- Citogenética

Las características de una célula tumoral específica son permanentes y estables, heredadas por los descendientes de dicha célula. Quizá la mejor explicación para ello sea que

existe una alteración estructural del DNA en los genes o cromosomas. Dichos cambios pueden ir desde mutaciones de un gen único, hasta transformaciones cromosómicas de conjunto, que pueden incluir pérdida o ganancia de cromosomas, traslocaciones y cambios en la ploidía. A pesar de que el DNA y los cromosomas de células tumorales pueden ser claramente diferentes a los de células normales, los cambios no son iguales de tumor a tumor, y en varios tumores humanos no es posible detectar ninguna anomalía en el material genético.

Existen en la actualidad diversas técnicas para analizar el DNA de las células normales y tumorales, que incluyen métodos de hibridización de ácidos nucleicos. Dicha técnica permite comparar cadenas análogas de nucleótidos de diferentes células, analizando el producto de cada cadena cuando se le deja interactuar. Se pueden cuantificar las secuencias comparables de cadenas de nucleótidos de diferentes células utilizando RNA o DNA radioactivos. Se ha utilizado la transcriptasa reversa (polimerasa de DNA dirigida por RNA) para sintetizar moléculas de DNA marcadas con isótopos. Estos templeados de DNA se han usado para demostrar homologías entre el virus de la leucemia murina y las leucemias y sarcomas humanos, apoyando la etiología viral de la leucemia humana.¹⁹ El examen de los cromosomas en metafase es la técnica que más se emplea para la observación de conjunto del material genético. Un tumor puede ser identificado por su cariotipo "modelo", por el número de cromosomas y la morfología de la mayoría de las células.

Ultimamente ha habido un gran avance en citogenética, debido al desarrollo de técnicas de bandeado cromosómico con tinciones acridinas fluorescentes, o bien tratando los cromosomas con calor, álcali o enzimas, antes de teñirlos. Esto hace más sensible el examen de cromosomas, ya que permite identificar con exactitud los cromosomas individuales y las regiones dentro de éstos.

La leucemia mielocítica crónica es la única enfermedad

neoplásica en el ser humano, que se asocia con una anomalía cromosómica específica y característica. En ella existe una traslocación de aproximadamente la mitad de los brazos largos del cromosoma G 22 a los extremos del cromosoma C 9. Este anomalía (cromosoma Filadelfia) afecta a todas las líneas celulares hemetopoyéticas, y se ha interpretado como una mutación adquirida de las células somáticas en la médula ósea, con sobrevivencia y proliferación preferencial de éste clono.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con leucemia aguda presentan anomalías citogenéticas observables, que aunque no son uniformes, tienden a ser constantes en cada uno de los pacientes. Las leucemias inducidas por drogas, por radiaciones, o ambas, como en la Enfermedad de Hodgkin, pueden tener un porcentaje más alto de anomalías cromosómicas.

En cuanto a los tumores sólidos, se han realizado pocos estudios cromosómicos. En el melanoma hay variaciones considerables entre una célula y otra, hecho que se ha interpretado como una prueba del desarrollo de múltiples líneas celulares, de inestabilidad citogenética y de evolución clonal rápida, con tendencia hacia un comportamiento histológico más maligno.

I.8.- Carcinogénesis.

Para explicar las causas del cáncer, han sido propuestas muchas teorías, todas las cuales han buscado la manera de aprovechar los cambios fenotípicos que tipifican a la célula cancerosa. Dichos cambios incluyen lo siguiente:

- 1) Tendencia por una proliferación relativamente descontrolada e ilimitada, finalmente a expensas del huésped.
- 2) Transmisibilidad de la anomalía proliferativa de una célula neoplásica a generaciones sucesivas de células hijas, como un fenotipo relativamente estable y heredable.
- 3) Tendencia de la anomalía proliferativa a progre -

ser con el tiempo hacia la malignidad incrementada, asociada con alteraciones incrementadamente marcadas en la morfología celular, cariotipo, especificidad antigénica, metabolismo y otras propiedades.

En la actualidad no hay teorías de carcinogénesis que sean consideradas como absolutas, y ninguna por sí misma ha explicado exitosamente todos los aspectos observados de la neoplasia. A pesar de esto, muchas teorías forman la base de los conceptos contemporáneos sobre las neoplasias. ⁴⁹

Podemos agrupar las teorías de la carcinogénesis bajo los cuatro mecanismos mayores que invocan:

- a) Mutación Sómica.
- b) Diferenciación Aberrante.
- c) Actividad Viral.
- d) Selección Celular.

a) TEORIA DE LA MUTACION SOMATICA.

Esta teoría atribuye la neoplasia a la anomalía de uno o más de los genes que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. De acuerdo con ella, pueden ocurrir ciertas anomalías en alguna época de la vida. En la extensión de que uno o más de los requisitos mutacionales son heredados por vía del cigoto, la persona se hace más susceptible al cáncer, ya que pocos pasos mutacionales permanecen como necesarios para completar el proceso carcinogénico en una célula somática. La acción carcinogénica de algunos de los agentes como la radiación ionizante y las sustancias alquilantes se atribuye a sus efectos mutagénicos sobre las células expuestas. La evidencia de la teoría de la mutación somática incluye:

- I. La influencia de la constitución genética sobre la susceptibilidad al cáncer.
- II. La correlación entre la mutagenicidad y carcinogenicidad.
- III. La ocurrencia de aberraciones frecuentes en las cé -

lules cancerosas.

b) TEORIA DE LA DIFERENCIACION ABERRANTE.

En contraste con la hipótesis de la mutación somática, la teoría de la diferenciación aberrante supone que algunos cambios no necesariamente ocurren. Postula que los disturbios en la regulación de los genes, a través de la falta de represión o depresión, puede causar un desarreglo de crecimiento y diferenciación expresado en la forma de cáncer, ya que el defecto involucre meramente cambios en la regulación de genes y no cambios en su estructura, se puede considerar más bien epigenético que genético.⁴⁹ Ya que los patrones estables de la expresión genética ocurren durante la diferenciación sin alterar necesariamente el material genético por sí mismos, la distinción entre el mecanismo de diferenciación y el mecanismo mutacional, hace necesaria cierta clase de evidencia especial:

- I. Totipotencialidad del genoma de la célula cancerosa.
- II. Reversibilidad del fenotipo neoplásico in vitro.
- III. Diferenciación de células cancerosas in vivo.
- IV. Cáncer asociado a disturbios del desarrollo.

c) TEORIA VIRAL.

Históricamente la evolución de la teoría viral puede ser dividida en 4 fases:

1er. Período. Fué dominado por estudios sobre virus tumorales en aves y por esfuerzos en establecer las relaciones etiológicas en términos de los postulados de Koch.

2o. Período. Se vió el descubrimiento de un número creciente de virus tumorales de mamíferos y la realización importante de que los virus no pueden necesariamente actuar solos, que ellos pueden requerir la interacción de cofactores genéticos específicos, psicológicos o ambientales. También se reconoció que las neoplasias inducidas pueden desarrollarse sólo después de una latencia larga, aparecer pocos animales infectados, y ser no infecciosos por sí mismos.

3er. Período. Se hizo aparente que la génesis tumoral por los virus de DNA fué acompañada característicamente por la integración de genes virales a el genome de la célula huésped. Después de esto, los genes virales fueron transmitidos verticalmente y pueden ser expresados sin la producción de virus infecciosos. Esas observaciones ajustan la enigmática falta de correlación entre los patrones de incidencia de cáncer y la evidencia epidemiológica para un agente causal infeccioso. Las observaciones también sugirieron la posibilidad de que algún virus DNA puede concebiblemente ejercer efectos carcinogénicos bajo circunstancias apropiadas, estimulando de éste manera a la investigación para la actividad oncogénica entre virus comunes.

4o. Período. Ha surgido el concepto revolucionario de que los virus tumorales RNA (oncornevirus), como sus contrapartes DNA, contribuyen a la información genética que se convierte en parte del genome de la célula huésped afectada. Con éste avance en oncología viral, los virus tumorales han venido a ser considerados más endógenos que exógenos para el huésped, requiriendo así para su explicación, ensayos utilizados en investigación de genética molecular y regulación celular.

Mecanismo de Transformación Viral.

La evidencia prevalente favorece el punto de vista de que los virus ejercen sus efectos oncogénicos a través de la integración de la información genética codificada en su ácido nucleico al genome de la célula huésped afectada. En el caso de virus de DNA, la integración y la transcripción subsiguiente de ácido nucleico viral puede ser análoga a procesos que han sido bien caracterizados en bacteriófagos lisogénicos. En el caso de los virus de RNA, el proceso de integración se cree que involucre un DNA intermedio, sintetizado de RNA viral a través de la acción de un virus específico, el DNA polimerasa o la transcriptasa reverse.

La información viral integrada al genoma de la célula huésped se observa en cada una de las dos hipótesis que prevalecen como parte constitutiva de la herencia normal de la célula, los genes derivados de los virus siendo sujetos a regulación por mecanismos de represión y depresión similar a aquellos genes normales controlados. Dichas hipótesis son conocidas como: Hipótesis Oncógena e Hipótesis del Protovirus.

d) TEORIA DE LA SELECCION CELULAR.

En ciertas situaciones, un estímulo que incremente la probabilidad de cáncer, se cree que lo hace favoreciendo la proliferación de células transformadas, las cuales no pueden de otro manera expresar sus tendencias neoplásicas. Aunque éste mecanismo es evocado principalmente a informar de los efectos de los agentes que no son carcinogénicos por sí mismos, pero los cuales potencializan la eficacia de los carcinógenos, ha sido propuesto como una de las maneras de acción carcinogénica. La razón se deriva parcialmente de la evidencia de que bajo ciertas condiciones, la carcinogénesis puede ser demostrada como un proceso multietapas. Los etapas iniciales pueden ser invertidos o detenidos en la ausencia de estímulos incitantes o tumoreación adicionales. Los estímulos requeridos para promover una evolución adicional, frecuentemente involucra efectos citotóxicos que tienden a seleccionar células que ya han pasado por etapas iniciales de transformación neoplásica. La progresión del tumor hacia la malignidad, es vista como la experiencia secuencial y el crecimiento selectivo de progresión más subpoblaciones autónomas de células desarrollándose a través de cambios mutacionales, y proliferando bajo la influencia de presión selectiva sostenida.

Otra situación que favorece la selección de células tumorales latentes ocurre en los estados de inmunodeficiencia. En los humanos y en los animales, la inmunodeficiencia es espontánea o la inducida, muchas veces incrementa la suscepti-

bilidad e la neoplasia. Sin embargo, los resultados muestran más variabilidad, que puede ser explicada simplemente por el deterioro de la vigilancia inmunológica. En humanos, el exceso es debido en gran parte a un incremento en la frecuencia de leucemia, neoplasias linforreticulares, cánceres cutáneos, excepto en aquellos estados de inmunodeficiencia asociados con fragilidad cromosómica, como la ataxia telangiectasia. La situación es muchas veces complicada por la evidencia de que una falta de reacción inmunológica en contra de las células tumorales, puede aún potencializar su supervivencia y crecimiento bajo ciertas condiciones. 49

Otros factores causales son: Tabaco, deficiencias nutricionales, Alcohol, radiación y fármacos, irritación traumática. 19,24

I.9.- Diseminación de las Neoplasias.

La diseminación de las neoplasias se puede dar de dos maneras, la Invasión y la Metástasis.

a) INVASION.- Las células neoplásicas invaden los tejidos vecinos de diferentes maneras:

- Infiltración de espacios intersticiales por hileras de células neoplásicas.

- Penetración dentro de la luz de los vasos linfáticos o sanguíneos por cordones tumorales en continuidad con la masa primaria.

- Destrucción de las estructuras por invasión directa de ellas.

Las consecuencias de la invasión de tejidos sanos que rodean a un tumor maligno son:

- Compresión e interferencia de las funciones propias de las estructuras afectadas, manifestadas como dolor, edema y destrucción ósea.
- Permeación de venas gruesas hasta llegar al corazón.
- Recurrencia del tumor en el sitio de extirpación quirúrgica.

- gica, cuando los márgenes no fueron lo suficientemente amplios para incluir las prolongaciones intersticiales.
- Metástasis.

b) METASTASIS.- La célula tumoral es capaz de alejarse del tumor primario y seguir creciendo lejos de él en otro órgano, y lo hace en tres etapas:

- Invasión.
- Embolia o transporte, representa el acarreo por linfa, sangre, líquido seroso o secreción epitelial de las células neoplásicas hasta llegar a su sitio final.
- Multiplicación y formación de nódulo, que invade tejidos vecinos y derive de ellos si es necesario para su subsistencia.

El número de células neoplásicas que invaden los vasos y son transportadas a sitios alejados del tumor primario es mucho mayor que el número de metástasis que se desarrollan.

Los principales caminos de diseminación metastásica son:
a) Linfática, b) Hematógena, c) Linfohematógena, d) Transcelómica, e) Por conductos preformados y revestidos de epitelio.

- a) Linfática.- Es la más frecuente en los carcinomas y da como resultado metástasis en los ganglios de drenaje del sitio afectado.
- b) Hematógena.- Característica de los sarcomas, pero también observada en otros carcinomas, es la más responsable de las metástasis pulmonares, hepáticas y óseas.
- c) Linfohematógena.
- d) Transcelómica.- Casi exclusiva de carcinomas, consiste en la descomposición de un tumor en una cavidad serosa (peritoneo, pleura, meninges) con la formación de nódulos independientes.
- e) Por conductos preformados y revestidos de epitelio.- Como ocurre con tumores de la pelvis renal, que pueden dar metástasis al uretero o a la vejiga urinaria.

24,33,35

I.10.- Diagnóstico y Valoración.

Debemos saber que el diagnóstico precoz es el factor aislado más importante para combatir con éxito el cáncer bucal, siempre y cuando se utilice el tratamiento adecuado.

Por lo que respecta al cáncer bucal, el diagnóstico es posible hacerlo en fases tempranas por el clínico alerta, por su accesibilidad para el examen y por que produce signos y síntomas definidos.

Para hacer el diagnóstico de un cáncer es esencial tener la prueba histológica de que se trate de una lesión maligna, antes de clasificar su estadio o de iniciar el tratamiento. La demostración histológica de que una lesión es maligna debe obtenerse independientemente de la dificultad de los métodos utilizados, antes de tomar el riesgo de clasificar el estadio de la lesión. Además, en la mayoría de los tumores es posible realizar la clasificación histológica en el corte en el que se identifica la presencia de cáncer, para la planeación del tratamiento y el establecimiento del pronóstico.

e) BIOPSIA.

Se considera un método único y seguro para valorar la índole cancerosa o precancerosa de una lesión. Hay varios tipos de biopsia: 10

1) Biopsia Incisional.- Se utiliza cuando la lesión sospechosa es de gran extensión. Siempre debe incluir tejido tumoral, zona límite y mucosa normal vecina.

2) Biopsia Excisional.- Esta técnica se utiliza en lesiones de pequeñas dimensiones que pueden ser de 1 cm o menos, y se extirpa en su totalidad la lesión, para hacer al mismo tiempo el examen histopatológico.

3) Biopsia por Secabocados.- Se utiliza con frecuencia por la selección múltiple, cuando la lesión tiene aspecto uniforme y la zona sometida a biopsia tenga difícil acceso.

4) Biopsia por Sección Congelada (transoperatoria).- En la que se requiere establecer un diagnóstico rápido.

5) Biopsia por Aspiración.- En la que se obtiene fluidos

o especímenes celulares por medio de una aguja fina, para su exámen citológico.

Como ya lo hemos mencionado anteriormente, el diagnóstico de cáncer se hace siempre en base al resultado de la biopsia y requiere de un patólogo experto. Conforme mayor sea la diferenciación del tejido maligno en relación al tejido normal, es más sencillo hacer el diagnóstico de malignidad. En forma contraria, el diagnóstico de malignidad de un tumor se vuelve difícil en aquellos tumores mal diferenciados o anaplásicos. El grado de diferenciación de un tumor, que puede hallarse mal o bien diferenciado, nos orienta con frecuencia sobre el pronóstico y nos da una guía para el tratamiento.

b) ETAPAS PARA CANCER DE CABEZA Y CUELLO.

SISTEMA TNM. 10

Dentro de la valoración de un paciente, además de la biopsia, es de vital importancia el establecimiento de etapas del cáncer. Para ello existe el Sistema TNM (tumor, nódulos y metástasis distantes), que se basa generalmente en la extensión del tumor primario por inspección y palpación de cabeza y cuello. Los exámenes para localizar metástasis distantes, dependerán del buen juicio clínico. Es deseable confirmar las metástasis por medio de la biopsia.

Definición de categorías T de cavidad bucal.

TIS: Carcinoma in situ.

T1 : Tumor de 2 cm o menos como diámetro máximo.

T2 : Tumor mayor de 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su diámetro máximo.

T3 : Tumor mayor de 4 cm en su diámetro máximo.

T4 : Tumor masivo mayor de 4 cm de diámetro, con invasión profunda, afectando entre, músculos pterigoideos, base de la lengua o piel del cuello.

Al valorar clínicamente el volumen de la masa ganglionar, debe medirse y tenerse en cuenta la intervención de tejidos blandos. Se admite que la mayor parte de las masas de más de

3 cm de diámetro no son ganglios solamente, sino ganglios con fluentes o tumor de tejidos blandos del cuello. Los ganglios en la línea media se consideren como homolaterales.

- NO : Sin ganglio clínicamente positivo.
- N1 : Un sólo ganglio homolateral positivo, de menos de 3 cm de diámetro.
- N2 : Un ganglio clínicamente positivo homolateral de 3 a 6 cm de diámetro, o varios ganglios homolaterales clínicamente positivos, ninguno de ellos de más de 6 cm de diámetro.
- N2a : Ganglio homolateral positivo clínicamente único de 3 a 6 cm de diámetro.
- N2b : Ganglios homolaterales múltiples, clínicamente positivos, ninguno de los cuales tiene más de 6 cm de diámetro.
- N3 : Ganglio (s) homolateral (es) masivos, ganglios laterales o contralaterales.
- N3a : Ganglio único o múltiple homolateral clínicamente positivo (s), uno de más de 6 cm de diámetro.
- N3b : Ganglios clínicamente positivos bilaterales (en estas circunstancias, hay que establecer por separado la etapa para cada lado del cuello; o sea, N3b derecho, N1 izquierdo).
- N3c : Ganglio (s) clínicamente positivo (s), contralateral (es) solamente.
- NX : Ganglios inaccesibles a la evaluación clínica.

Categorías para la metástasis.

- M0 : No hay evidencia de metástasis.
- M1 : Metástasis solitaria, aislada y confinada a un órgano o lugar específico.
- M2 : Metástasis múltiples en un sitio u órgano específico que no ha producido daño funcional al órgano.
- M3 : Diversos órganos o sitios se encuentren involucrados y existe poco o regular daño de éstos.

M4 : Muchos órganos o sitios se encuentren involucrados y existe de regular a gran daño de los mismos.

A veces, éstas categorías de metástasis son dejadas a un lado, puesto que la sola presencia de metástasis, no importa el grado de la categoría, indique un pronóstico muy malo.

Clasificación Histológica de Broders.

Esta clasificación se encuentra basada en el grado de diferenciación del tejido, ya que mientras más diferenciado se encuentre, tiende a ser menos probable la malignidad.

Grado 1 : Tejido bien diferenciado (100%).

2 : 60% de células bien diferenciadas.
40% de células indiferenciadas.

3 : 40% de células diferenciadas.
60% de células indiferenciadas.

4 : 100% de células indiferenciadas (anaplasia).

c) EXAMEN DEL PACIENTE.

El examen sistemático de cabeza y cuello, como parte del diagnóstico físico, es de gran importancia en la detección del cáncer bucal en fase temprana. Hay que establecer un método para el examen completo del paciente: ²⁴

Estructuras Faciales.- Observar la piel en busca de defectos, pigmentaciones, úlceras, asimetrías e hinchazones.

Ganglios Linfáticos.- La palpación extrabucal es importante para descubrir cualquier aumento de volumen, dolor, dureza o fijación de ganglios. El orden de palpación de las cadenas ganglionares preferido es el siguiente: ⁴⁹

- 1) Cadena Yugular.
- 2) Cadena Subdigéstrica.
- 3) Cadena Submaxilar.
- 4) Cadena Submentoniana.
- 5) Cadena Espinal Accesoria.
- 6) Cadena Preauricular.

Articulación Temporomandibular.- Palpar la articulación

con la boca cerrada y abierta, observando si existe dolor, crepitación o desviación, que pudieren ser provocados por el teraciones como algún tipo de tumor en la misma.

Labios.- Con la boca abierta y cerrada, observar color, texture y cualquier anomalía superficial. Luego, buscar en - grosamientos, induraciones o hinchazones profundas.

Vestíbulo Maxilar Inferior y Frenillo.- Examinar el ves - tículo observando y palpando con la boca parcialmente abier - ta. Ver color, texture y detectar cualquier induración, o hinchazón de la mucosa vestibular y encía.

Vestíbulo Maxilar Superior y Frenillo.- Se examina de me - nere similar al vestíbulo inferior.

Mucosa Bucal y Comisuras.- Examinar la mucosa bucal con la boca completamente abierta, desde la comisura hasta los pilares del paladar. Observar cambios de color y movilidad de la mucosa. Ver los orificios de las glándulas parótidas y establecer la permeabilidad de los conductos, secando con una gase y observando la salida del flujo salival.

Lengua.- Inspeccionar el dorso de la lengua en reposo, buscando hinchazones, ulceraciones, revestimiento o cambios de volumen, color y texture. Examinar la lengua en protru - sión y observar la base de la lengua. Mover la lengua a la izquierda y a la derecha, para observar los bordes laterales y los pilares anteriores. Observar la movilidad a la dere - che, a la izquierda y al paladar. Observar la parte ventral en busca de vericocidades, úlceras o hinchazones.

Piso de Boca.- Con la lengua elevada, inspeccionar el piso de boca en busca de hinchazones u otras anomalías. Ob - server los conductos de Wharton, las aberturas de los conduc - tos sublinguales y el frenillo. Palpar e identificar la glán - dula submaxilar.

Paladar Duro y Blendo.- Deprimir la base de la lengua e inspeccionar el paladar duro, blendo y úvula.

Dientes.- Examinar clínicamente y radiográficamente los dientes en contacto.

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO.

Durante la última década el diagnóstico radiológico ha experimentado una explosión tecnológica, que ha resultado en un mejoramiento significativo en la habilidad para lograr el diagnóstico y de seguir las metástasis tumorales. Entre algunos auxiliares encontremos:

- Tomografía Computerizada.- Detecta diferencias en radio densidad. No sólo muestra esta información en un formato de sección cruzada, tiene una capacidad mayor para mostrar diferencias de densidad menores que en las radiografías ordinarias.

- Ultrasonido.- Muestra las reflexiones de olas de sonido, las cuales pueden ser obtenidas en algún grado de angulación u oblicuidad. Este aspecto del ultrasonido puede ser crucial en la determinación de la localización anatómica precisa de una imagen dada.

- Imagen Radionuclear.- Combina la fisiología y la morfología. Una secuencia rápida de exploraciones provee información del aporte vascular: mientras que la exploración retardada, demuestra una imagen anatómica más precisa. Mediante la edición de un radionúcleo como escáner, con propiedades fisiológicas variables, se puede generar información acerca de sistemas funcionales distintos en el mismo órgano.

- Linfengiógrafa.- Se observan los trayectos de los ganglios linfáticos mediante medios de contraste, en busca de metástasis.

- Radiografías Extracraneales.- Se pueden observar las localizaciones de tumores óseos expansivos, por medio de laterales de cráneo, panorámicas, frontales y otras más.

- Radiografías Orales.- Podemos localizar tumores óseos, quistes, abscesos en radiografías periapicales, de oclusión de mordida y oclusales.

EXAMENES DE LABORATORIO.

Si en las radiografías se muestran lesiones cancerosas y

se sospeche de enfermedades como displasia fibrosa, mieloma múltiple, sarcoma osteogénico o metástasis tumorales se aconseja pedir análisis de Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina como estudios preliminares. La fosfatasa alcalina se encuentra en diversos tejidos, pero principalmente en los osteoblastos. Se observen aumentos en la concentración sérica de éste enzima como resultado de una mayor actividad osteoblástica, aunque también en diversos trastornos como los tumores malignos. Existen otras pruebas que nos ayudan a detectar metástasis, principalmente a hígado:

- 5-nucleotidasa.
- Deshidrogenasa láctica.
- Transaminasa oxalacética y pirúvica.
- Bilirrubina.
- Transaminasa gamma-glutamyl.

I.11.- Fisiopatología

Se puede considerar a las lesiones neoplásicas de acuerdo a dos conceptos: el de proliferación y el de fábrica. ¹⁹

PROLIFERACION.- La lesión tiene manifestaciones locales y metastásicas. El sitio de origen del crecimiento neoplásico tiene también implicaciones clínicas importantes, ya que tanto las manifestaciones locales como la tendencia y vías de invasión estén relacionadas con él. Muchas veces éstas manifestaciones constituyen guías diagnósticas, así como indicadores para instaurar una terapia adecuada.

FABRICA.- El tumor puede elaborar productos que se asocian con el tejido de origen, pero en cantidades mayores, o bien producir sustancias que normalmente no sintetiza aquél.

I.12.- Enfoque Multidisciplinario del Tratamiento.

Para el mayor control del cáncer de cabeza y cuello es necesario brindar lo mejor en cuanto a la terapéutica de las distintas disciplinas de la salud. Este enfoque multidisciplinario incluye a cirujanos, radioterapeutas, oncólogos, pató -

logos, radiólogos diagnósticos, dentistas, prostodoncistas maxilofaciales, enfermeras de oncología, psicólogos, trabajadores sociales y diversos técnicos.

El dentista juega un papel importante en cada uno de los aspectos de control del cáncer (descubrimiento, diagnóstico, valoración, terapéutico, rehabilitación y cuidados posteriores). Si al descubrir una lesión, sospecha que sea una neoplasia, tomará una biopsia que pondrá en manos de patólogo experto. Si resultare ser cáncer, el dentista valora al paciente antes del tratamiento, esto incluye limpieza, restauraciones faltantes y adecuadas. Se realiza interconsultas con el protesista maxilofacial para determinar la extensión y el tipo de prótesis; con el radioterapeuta, para la fabricación de egudos protectores para los dientes y glándulas salivales. El cirujano contribuye directamente en el tratamiento quirúrgico del cáncer. El prostodoncista maxilofacial restablece la función y la estética de pacientes con deformidad quirúrgica, después de la extirpación del cáncer. El dentista participa en el cuidado postoperatorio, vigilando cualquier signo de recidiva tumoral. ²⁴

REFERENCIAS

- 10 Carter, S.; Glatstein, E.; Livigstone, R.; "PRINCIPLES OF CANCER TREATMENT". McGraw Hill; 1982 N.Y.
- 19 Thorn, G; Adams, R; Braunwald, E; Isselbacher, K; Petersdorf; "MEDICINA INTERNA HARRISON"; Tomo II; 5a. Ed.; Edit. La Prensa Médica Mexicana; México 1979.
- 24 Lynch, Malcolm A.; "MEDICINA BUCAL". 7a. Ed.; Edit. Interamericana; México 1980.
- 33 Robbins, S.L.; "PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL". Nva. Edición; Edit. Interamericana; México 1975.
- 35 Pérez Tamayo Ruy.; "INTRODUCCION A LA PATOLOGIA" México, IMN, 1976.
- 47 Gorlin, R.J.; Golman, H.M.; "PATOLOGIA ORAL. 1a. Ed.; Edit. Salvat; España 1981.
- 49 DeVita, Vincent T.; Hellman, S.; Rosenberg, S; "CANCER PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY". Lippincott; 1982; Filadelfia.

C A P I T U L O I I

INTRODUCCION

NEOPLASIAS MALIGNAS MAS FRECUENTES.

Las Neoplasias Malignas de la Boca no se caracterizan desgraciadamente por su aspecto clínico único y específico; pueden presentarse en cualquiera de las formas clínicas.

Se comprende fácilmente cuando se consideran las causas de estas variaciones:

a) Evidentemente su aspecto dependerá del tiempo de duración de la lesión.

b) Su forma será acorde a la localización original del cáncer (una lesión cancerosa que se desarrolle a partir de la mucosa bucal, será diferente a una que se desarrolle en los tejidos gingivales o en el paladar).

c) El tipo celular influirá también en el aspecto clínico; así, un carcinoma tendrá una forma algo distinta de la del sarcoma y muy diferente también a un melanoma.

d) El estado de diferenciación de las células malignas pueden contribuir a las variaciones de su cuadro clínico.

e) Los efectos de los procesos patológicos superpuestos son muy importantes en la determinación del aspecto clínico.

El requisito principal de todas las enfermedades cancerosas, tanto si se encuentran en cavidad bucal o no, es que el proceso patológico se caracterice por una proliferación incontrolada de células.

NEOPLASIAS MALIGNAS MAS FRECUENTES.

II.1.- Tumores Malignos de Origen Epitelial.

II.1.A.- CARCINOMA EPIDERMIDE. 24,33,39, 42,53

Es el proceso maligno que se presenta con mayor frecuencia en boca (90% de casos). Se descubre como una lesión primaria en lengua, piso de boca, mucosa alveolar, paladar y mucosa vestibular, en el mismo orden de frecuencia. Se puede dar el caso que el paciente con cáncer bucal se queje de "irritación" o molestia en la boca. El dolor viene después al ulcerarse la lesión o producirse una infección secundaria.

Los tumores pueden clasificarse en grados 1 al 4, según la proporción de células diferenciadas y atípicas, como ya se ha explicado anteriormente.

Etiología

El estudio de los factores etiológicos que se refieren al cáncer bucal, es problemático y se lleva a cabo enfocándose el uso de técnicas epidemiológicas que utilicen patrones de frecuencia. Los factores etiológicos ambientales más comunes a los que se atribuye la generación del cáncer bucal son:

1) Tabaco, 2) Alcohol, 3) Sífilis, 4) Deficiencias Nutricionales, 5) Luz solar, 6) Radiación y fármacos, 7) Factores diversos (calor de boquilla de pipas, traumatismo, sepsis e irritación originada por dientes y prótesis agudas).

1) Se puede considerar como una circunstancia de vital importancia el fumar en la generación del cáncer. Así tenemos que un 3% de los pacientes con cáncer no fumaban y un 29% si. Por otro lado, tenemos como factores desencadenantes, el mascar tabaco y el uso de sustancias inhaladas y a su vez se observó que éstos dos factores tenían estrecha relación con el desarrollo de la leucoplasia.

2) Encontramos que el alcohol también juega un papel importante en el inicio del tumor, pero ello ocurre en pacien -

tes que ingieren más de 2 a 7ml de bebidas alcohólicas por día.

3) En el cáncer de labio y los dos tercios anteriores de la lengua, la sífilis es un factor importante. No se ha establecido si el cáncer es el producto de la glosistis sifilítica que la mayoría de los pacientes presenta.

4) Se ha demostrado que cualquier forma de radiación, así como algunos fármacos, se asocian con la producción de cáncer.

5) Las deficiencias nutricionales, luz solar y los traumatismos e irritación dental; no se consideren como factores etiológicos de importancia para el cáncer bucal. Pero hay que recordar que el Síndrome de Plummer-Vinson tiene relación con este tipo de Cáncer.

Se ha prestado vital atención a la posibilidad de una relación causal entre los virus y las diversas formas de cáncer en el humano. La búsqueda de los virus oncógenos en el ser humano sigue, y aunque no se ha visto nada claro, se han encontrado evidencias circunstanciales indicativas de cáncer, en humanos, que es causado por virus. Uno de los virus de que se sospecha es el Epstein-Barr (EB), semejante al del herpes.

Características Histológicas.

Las células epiteliales muestran todas disqueratosis (pleomorfismo, mitosis normales y anormales, pérdida de la polaridad, hiperchromatismo, etc...). Existe invasión de tejidos subyacentes. Es posible observar islotes, cordones, hilares y racimos de células tumorales entre los haces musculares, en glándulas salivales menores, en tejido conectivo o en otros tejidos presentes en la región.

El grado de infiltración o invasión de los tejidos subyacentes, depende de muchos factores, de los cuales los más importantes son: duración del tumor y el grado de diferenciación

ción. El epitelio forma estructuras arremolinadas que reciben el nombre de perlas epiteliales. Cuando éstos experimentan una queratinización parcial o total, se denominan perlas de queratina.

II. 1. B.- CARCINOMA DE LABIO. 24.39.42

Es un tumor que frecuentemente corresponde de 25 a 30% de cánceres bucales. La mayoría (95%) se desarrollan a nivel del vermillón del labio inferior, muchas veces entre la línea media y la comisura de los labios. Hay predilección por el sexo masculino y suele afectar a personas mayores (de 50 a 70 años). La lesión puede ocurrir en forma exofítica, ulcerosa o verrugosa, pero la forma ulcerosa es la más frecuente y la mayor en potencial maligno.

Etiología

Un factor común es el consumo de tabaco, principalmente por fumar pipa. Un 64% (Cross) de los pacientes fumaban pipa y un 94% consumían tabaco en alguna de sus formas habituales.

Mencionaremos que generalmente los pacientes con este tipo de Cáncer presentaban una higiene bucal deficiente.

Algunos pacientes relatan que habían tenido traumatismos previos a la aparición de la lesión, tales como: una quemadura de cigarrillo, o un corte y traumatismo crónico de dientes irregulares o de prótesis mal adaptadas.

Características Clínicas

Suele presentarse como una zona blanca e indurada, localizada, que a veces se ulcera y presenta costras que pueden ser hemorrágicas (pardas o negras), serosas, o purulentas por su origen (tostadas, pajizas o empujadas); bordes elevados y duros.

Los tumores suelen comenzar en el vermillón del labio, a un lado de la línea media.

Dicho carcinoma suele tardar en hacer metástasis, y puede producirse una lesión voluminosa antes de que haya manifiesto

tecciones de la efeción de los ganglios linfáticos regionales. Algunas lesiones (anaplásicas) hacen metástasis más temprano y suele ser ipsolateral y afecta ganglios submentonianos y submaxilares. Puede haber metástasis contra-lateral, especialmente si la lesión está cerca de la línea media del labio, donde hay drenaje cruzado de los vasos linfáticos.

Características Histológicas.

Se clasifica como un carcinoma de células escamosas bien diferenciado, se considere Grado 1. El cáncer de labio tiende a hacer metástasis en fases tardías de la evolución.

Pronóstico.

Relativamente favorable ya que se detecta pronto, y tiene una difusión metastásica tardía.

Tratamiento.

Este carcinoma se trata por Excisión Quirúrgica o con Radioterapia con éxito aproximadamente igual.

II.1.C.- CARCINOMA DE LENGUA.^{33.39.47.53}

Es el tumor intrabucal más frecuente y más importante en cuanto a frecuencia (52%); equivale al total de todos los demás tumores intrabucales de todas localizaciones.

Predomina en varones, aunque hay excepciones dependiendo de la zona geográfica. La edad de comienzo suele ser entre 50 a 70 años pero puede darse el caso de que ocurra en individuos jóvenes.

Etiología.

Varios investigadores han encontrado sífilis en la fase activa o por lo menos antecedentes, coexiste con el carcinoma de lengua. Esa relación se explica sobre la base de la glositis crónica producida por la sífilis, esto implica un efecto local. Wynder confirmó esta relación, y planteó la interro

gente de que la neoplasia podría estar relacionada con la er-
senoterapia (tratamiento antes de advenimiento de antibióti-
cos).

No es raro ver lesiones típicas de carcinoma en zonas leu-
coplásticas. por otra parte se han observado casos, en que la
existencia de dicho cáncer se presentaba en un sitio de irri-
tación crónica (diente fracturado, prótesis mal ajustada).

Características Clínicas.

La localización más frecuente es el borde lateral del ter-
cio medio de la lengua, o en la superficie ventral de la mis-
ma. En los dos tercios anteriores de la lengua, suele presen-
tarse como una masa indolora, mientras que el dolor es el sín-
toma más común que acompaña el carcinoma del tercio posterior.

También puede haber disfagia y linfadenopatía. La lesión
se presenta en forma de engrosamiento focal, o de úlcera indol-
ora, que va desarrollando un borde elevado y duro. Más tarde
adopta aspecto exofítico, infiltrante que origina una masa
ulcerosa fungosa, o una infiltración profunda a través de todo
el músculo. Es un tumor de alto índice de mortalidad.

Pronóstico.

Desfavorable. La proporción de supervivencia observada es
de 5 años, ha variado de 14 a 70% según la localización y el
grado de malignidad.

De este modo es obvia la necesidad del diagnóstico temprano
y la función del odontólogo es el reconocimiento de la le-
sión cancerosa, es por supuesto de suma importancia.

Tratamiento

Las modalidades para el tratamiento de este tipo de cáncer
son difíciles. Hasta ahora no se han podido hacer afirmacio-
nes sobre la eficacia de la cirugía comparada con la radiote-
rapia. En otros campos probablemente se comprobará que la te-
rapia combinada (cirugía y radioterapia) brindará mayores be-
neficios al paciente. Muchos radioterapeutas prefieren el uso

de agujas de radio o de perlas de radón e los Rx. porque con dichos elementos es posible limitar la irradiación del tumor, cuidando el tejido normal adyacente. Los nódulos metastásicos son factores altamente complicantes, pero es inútil tratarlos sin antes controlar la lesión primaria.

II.1.D.- CARCINOMA DEL PISO DE LA BOCA. 24.33.39

Es el tumor intrabucal segundo en frecuencia (16%). De manera similar ocurre con más frecuencia en hombres de 50 a 60 años de edad. La porción más afectada comúnmente es la porción anterior del piso de la boca.

Leffell y White señalan que es la localización intrabucal más frecuente para el carcinoma epidermoide, en personas de raza negra.

Etiología

El fumar especialmente pipa o cigarrillos es considerado importante en la etiología de esta localización. Pero como la mala higiene y la irritación dental, no hay clara relación causa-efecto. En esta lesión se produce leucoplasia, y hay ciertos datos para pensar que la displasia epitelial y la transformación maligna de la leucoplasia ocurre aquí con mayor frecuencia que en otros sitios de la boca.

Características Clínicas.

Las primeras lesiones pueden aparecer inocuas, en forma de placas elevadas blancas o rojas, o incluso de úlceras. Viene más tarde la fijación y la induración, la lesión suele seguir un curso de infiltración. La dureza es el primer síntoma, más tarde viene el dolor.

El carcinoma de piso de boca puede invadir los tejidos más profundos e incluso extenderse hacia glándulas submaxilares y sublinguales. La cercanía de este tumor a la lengua, produce cierta limitación del movimiento de ese órgano, lo que da como resultado un peculiar engrosamiento o embotamiento de la voz. Las metástasis son frecuentes y puede producir-

se difusión a los linfáticos regionales bilaterales.

Pronóstico.

Este es reservado, la supervivencia es de 5 años (según Ash y Miller basado en 86 pacientes 43%) y de 103 pacientes (21%) según Martín y Sugarbaker. Todos estos pacientes fueron tratados mediante alguna forma de radioterapia.

Tratamiento.

En sí el tratamiento es difícil e infructuoso. Debido a la anatomía de esta región, las lesiones grandes suelen constituir un problema quirúrgico. Incluso los tumores pequeños tienden a recidivar después de la excisión quirúrgica. Por ello la irradiación con Rx y el uso de radio suelen brindar resultados mucho mejores que la cirugía.

II.1.E.- CARCINOMA DE LA MUCOSA VESTIBULAR.^{24.47}

Le corresponde sólo un 9% de los carcinomas intrabucales. Como la mayoría de los cánceres de mucosa vestibular, es aproximadamente 10 veces más común en varones que en mujeres y generalmente después de los 50 años de edad. En la India la aparición de este tumor se acerca mucho más a la unidad en los sexos masculino y femenino y se puede observar en temprana edad.

Etiología.

Es mucho más frecuente en regiones en donde se practica la costumbre de masticar betel o de tomarlo en rapé, así como del mascado del tabaco. El carcinoma de la mucosa vestibular aparece en la zona contra la cual una persona apoya el trozo de tabaco durante años; el cerillo opuesto está normal.

Se ha observado a la leucoplasia antecediendo al carcinoma de la mucosa vestibular. Su duración suele ser en extremo prolongada y puede o no ir asociada al consumo del tabaco.

Características Clínicas.

El carcinoma de la mucosa vestibular, suele ser un tumor poco o bastante diferenciado, que cause metástasis en los ganglios linfáticos submaxilares o en cadenas cervicales. Es un tumor de crecimiento lento.

Suele presentarse a lo largo de la línea del plano de oclusión o debajo de ella. Y puede localizarse anterior y/o posteriormente, de forma variable, se han observado casos cerca del tercer molar y otros anteriormente, hacia la comisura.

Pronóstico.

Reservado, porque depende de la presencia o ausencia de metástasis y del tratamiento adecuado. Los hallazgos de Modlin y Johnson indican un índice de sobrevivencia de 5 años (50%) y Martín de sólo 28%.

Tratamiento.

En casos incipientes, probablemente los resultados obtenidos son similares por la cirugía y por la radioterapia. El empleo combinado de estas formas de tratamiento, sin duda tiene la terapéutica de este tumor.

II.1.e.- CARCINOMA VERRUGOSO. 47.53

Es un tipo de cáncer básicamente exofítico y sólo invasor en superficie, por lo menos hasta fases tardías de la lesión. Tiene potencial metastásico bajo y se presta a la excisión local simple debido a su evolución relativamente no agresiva y prolongada, varía de color desde blanco a rojo según el grado de queratinización.

Características Clínicas.

El tumor se observa con mayor frecuencia, en individuos de edad avanzada entre los 60 y 70 años, se da un 75% en varones. Esta neoplasia se encuentra en su mayoría en mucosa vestibular y encía o reborde alveolar, aunque a veces se da en paladar y en piso de boca.

Generalmente se presenta como masa voluminosa blanda, compuesta de excrescencias papilares múltiples. Las lesiones de la mucosa vestibular pueden extenderse bastante antes de atacar las estructuras contiguas más profundas. Las lesiones del reborde mandibular o de la encía proliferan hacia tejido blando que la cubre y se fijan rápidamente al periostio, para invadir y destruir en forma gradual la mandíbula. Los ganglios linfáticos regionales están sensibles y crecidos, simulando un tumor metastásico, puede haber molestias y problemas al masticar.

Etiología.

Este tumor guarda estrecha relación con el antecedente del masticado del tabaco o tomarlo en repé, al igual que otras sustancias y con la presencia de prótesis mal adaptadas.

Características Histológicas.

Aparece como una masa papilar de pliegues epiteliales escamosos bien diferenciado. No suele observarse atipia celular. Hay marcada proliferación epitelial y penetración hacia el tejido conectivo, pero sin llegar a ser una verdadera invasión. Los espacios con formas de fisuras, cubiertas de una gruesa capa de paraqueratina se extienden desde la superficie hasta zonas profundas de la lesión. También hay tapones de queratina que se extienden hacia el epitelio. La paraqueratina que tapiza las fisuras con tapones de queratina es la marca distintiva del carcinoma verrugoso. Puede ser muy extensa la lesión, pero la membrana basal suele quedar intacta.

Pronóstico.

Favorable, con una supervivencia de 5 años del orden de 75% en la mayor parte de los casos, si se sigue la terapia adecuada.

Tratamiento.

Cirugía, radioterapia; o terapia combinada. Aunque hay

más transformaciones anaplásicas de lesiones en pacientes tratados por radiaciones ionizantes. La lesión es de crecimiento lento, tarde en metastatizar, se puede tratar quirúrgicamente.

II.2.- Tumores Malignos de Origen Conectivo.

II.2.A.- FIBROSARCOMA. 33,39,47

El fibrosarcoma es la neoplasia maligna de tejido conectivo más frecuente, representa un 29% de sarcomas de tejidos blandos.

Es un tumor de fibroblastos maligno que puede desarrollarse a partir del tejido conjuntivo fibroso en cualquier localización, incluyendo el periostio y el endostio.

Los fibrosarcomas, se presentan a cualquier edad, pero son más frecuentes en la mediana edad, más en varones que en mujeres.

Este sarcoma puede crecer con lentitud o con rapidez pero tiene períodos de inactividad, la mayoría de los fibrosarcomas producen infiltración local y son persistentes, pero no dan metástasis.

Características Clínicas.

A veces las lesiones se originan en zonas que se están cicatrizando, después de un trauma físico o de una exposición a una irradiación.

La mayor parte de los fibrosarcomas crecen en las extremidades, pero también existen manifestaciones orales.

En las regiones bucales los sitios afectados con mayor frecuencia son: carrillos, seno maxilar, faringe, paladar, lengua, labios y periostio del maxilar y mandíbula.

Presenta una masa sólida no dolorosa, no ulcerada, mal definida, recubierta por mucosa rosada normal. Los hallazgos más típicos son tumefacción y la deformación asimétrica.

Las lesiones que se desarrollan en el periostio, quedan adheridas al hueso, pueden traumatizarse y ulcerarse más tar-

de en el curso de la enfermedad. Puede haber dolor intenso o parestesia, con movilización y caída de los dientes cuando hay infiltración ósea.

Características Histológicas.

Muy pocas veces el fibrosarcoma de cavidad oral es poco diferenciado, aproximadamente el 20% de estas lesiones están mal diferenciadas y su curso es más agresivo que el de los demás tipos.

Presenta una serie de fascículos entrelazados, densamente celulares, compuestos por células fibroblásticas fusiformes con núcleos alargados; estos fascículos están representados por reticulina y colágeno. Hay figuras mitóticas en mayor o menor grado dependiendo del tumor, en cuanto a su diferenciación.

Pronóstico.

Favoreble, en comparación con otros sarcomas. Debido a que la histodiferenciación no es pobre en la mayoría de los casos y por lo tanto las metástasis y recidivas disminuyen en probabilidad, así como el lugar y accesibilidad del tumor, se consideran de vital importancia.

Características Radiológicas.

En tumores bien diferenciados, no hay signo de destrucción ósea, en lesiones más invasivas; muestran zonas irregulares de destrucción de la cortical que hace pensar en una enfermedad infiltrativa.

Tratamiento.

Consiste en excisión quirúrgica radical, aunque también algunos casos, debido a su localización profunda se tratan con radiaciones.

II.2.B.- CONDROSARCOMA. 39.47

Es una neoplasia maligna de las células formadoras de cartílago y representa un 10% de neoplasias óseas. Estas neoplasias suelen aparecer en los huesos formados por osificación endocondral, pero puede desarrollarse en los maxilares (epífisis coronoides, condilar y malar, canal incisivo, agujero mentoniano).

Características Clínicas.

Generalmente estas lesiones son invasoras y destructoras y metastatizan fácilmente.

Los ganglios linfáticos cervicales se pueden encontrar sin anomalías.

Se localiza habitualmente en ambos maxilares, lugar más frecuente la zona retromolar de la mandíbula. Los varones son mayormente afectados; el tumor puede presentarse a cualquier edad, hay predilección por la 4a. y 5a. década de vida.

El primer signo es una masa dura, no dolorosa, lobulada, no ulcerada, que se adhiere al hueso.

Al crecer la lesión, hay destrucción ósea extensa y movilización de los dientes. Hay una rápida invasión del antro maxilar y de órbita.

Características Histológicas.

La neoplasia se compone de cartílago hialino, puede presentar osificación, característica importante al aspecto de células cartilaginosa. En la forma maligna hay variación en el tamaño de las células y son comunes las binucleadas, no hay figuras mitóticas. El cartílago puede ser típico, pero la calcificación y osificación son enormes.

Características Radiológicas.

Aparece una masa radiotransparente, plana mal definida, con zonas radiopacas que corresponden al cartílago maligno que se ha calcificado. Pueden existir zonas en que la masa tumoral tiene aspecto quístico.

Pronóstico.

Desfavorable, los datos obtenidos de casos de condrosarcoma de los maxilares indican que el tumor de éste localización, es sumamente peligroso y produce la muerte por invasión local o por metástasis a sitios lejanos.

Tratamiento.

El tratamiento del condrosarcoma es la extirpación quirúrgica radical, aunque con frecuencia dicha intervención estimule el ritmo de crecimiento y tendencia a las metástasis.

II.2.C.- TUMOR DE BURKITT. 24,39,47

(Linfoma Africano de los Maxilares).

La enfermedad se caracteriza por la existencia simultánea de varios tumores múltiples y efectos distintos partes del organismo. Se produce entre las edades de 2 y 14 años, aunque se han referido casos en adultos jóvenes y de edad mediana; la incidencia máxima se da a los 5 ó 6 años de edad, la enfermedad es rápidamente fatal (6 meses).

El tumor de Burkitt, es más frecuente en lugares de menos de 1500 metros de altura y 16°C de temperatura. Es de etiología desconocida, pero hay pruebas de que es causado por un virus (Reovirus y E.B). En Africa Central el tumor constituye un 50% de los cánceres de la infancia.

Características Clínicas.

El tumor es de tipo linfoblástico e infiltrativo rápidamente; dando lugar a una hipertrofia masiva de los maxilares con destrucción de la corteza y extensión hacia los tejidos blandos de la mejilla y zona perotídea. Cuando está afectada la maxila, erosiona los senos paranasales y el piso de la órbita, dando lugar a equimosis y exoftalmos.

Los tumores maxilares se originan en las epífisis alveolares y frecuentemente a más de un cuadrante; podemos considerar la pérdida de los dientes primarios como un signo característico.

Características Histológicas.

Consiste en una proliferación uniforme de células linfocitoides monomórficas indiferenciadas, que suelen presentar abundante actividad mitótica. Hay macrófagos con abundante citoplasma claro, que contiene restos celulares distribuidos uniformemente en el tumor, lo cual produce un efecto de "cielo estrellado".

Características Radiográficas.

Existe una radiotransparencia parcelar, mal definida. En casos avanzados aparece una destrucción ósea y desplazamiento de las piezas dentarias, con pérdida del hueso de soporte.

Pronóstico.

Reservado, porque en la actualidad existen métodos de tratamiento que son eficaces en algunos casos.

Tratamiento.

Consiste en la quimioterapia mediante el uso de drogas citotóxicas, que permiten una supervivencia prolongada sorprendente y cura evidente en algunos casos; en ocasiones se utiliza la radioterapia en forma combinada.

II.3.- Tumores de Glándulas Salivales (Malignos).

II.3.A.- Tumores de glándulas salivales mayores (malignos).

II.3.A.1.- CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE.

El carcinoma mucoepidermoide es una neoplasia maligna cuyas características clínicas e histológicas son muy variables; está formado por tres tipos celulares principales: células secretoras de moco, células de tipo epidermoide y células intermedias. Se le considera como un tipo común de tumor glandular salival, cerca del 4 al 5% de los tumores de las glándulas salivales pertenecen al grupo de los mucoepidermoides.

Aún cuando el carcinoma mucoepidermoide incide predominantemente

temente sobre las glándulas salivales mayores, puede originarse en las glándulas mucosas de los aparatos respiratorio y digestivo, genitales y ano. La edad de incidencia es variable y puede ir de los 5 a los 79 años, con una media de 40 años.

Características Clínicas.

Los datos clínicos no son específicos, ya que muchas veces hacen pensar en un tumor mixto benigno o en una neoplasia maligna de glándula parótida. El carcinoma mucoepidermoide es habitualmente pequeño y blando, con un diámetro aproximado de entre 2 y 5 cm, el carcinoma muy maligno tiende a ser mayor y el dolor suele aparecer antes de que la tumefacción sea visible. Existe parálisis del nervio facial en 15% de los pacientes.

Ya que el carcinoma mucoepidermoide tiene su origen en las glándulas salivales, su localización más frecuente está en la glándula parótida y en las otras glándulas principales, pero también puede presentarse en el paladar, labios y en la mucosa bucal, donde se desarrolla a partir de tejido glandular salival accesorio.

Características Histológicas.

Puede ser de crecimiento lento, compuesto de epitelio escamoso bien diferenciado, predominando el epitelio mucoso secretorio, o puede ser una neoplasia de crecimiento muy rápido, compuesto de epitelio escamoso, con hiperchromatismo, imágenes típicas de mitosis y signos importantes de invasión y metástasis, también pueden aparecer células mucosas secretorias, pero en mayor número que la de crecimiento lento.

Pronóstico.

Reservado; ya que existen metástasis en alrededor de la tercera parte de los pacientes con tumores muy malignos, aunque en menor grado que los poco malignos.

Tratamiento.

La excisión quirúrgica amplia constituye el tratamiento de elección, pero algunos casos han respondido a la radioterapia. Sin embargo, se reserve la irradiación para aquellos tumores de alto grado, cuya metástasis temprana es breve.

II.3.A.2.- ADENOMA PLEOMORFO MALIGNO. 24,39,47

(Tumor mixto maligno, Carcinoma en Adenoma Maligno)

El adenoma pleomórfico ha sido llamado semi-maligno debido a su tendencia a recurrir después de la cirugía. No se asegura si éstos tumores son lesiones previamente malignas que han sufrido transformación a tumores malignos o son lesiones malignas desde su comienzo.

Los pacientes con lesión maligna, suelen presentar una historia de una masa de muchos años de existencia, pero que sólo recientemente experimentó un aumento notable del ritmo de crecimiento. Es posible observar adenomas pleomorfos desde la infancia hasta la vejez, pero son más frecuentes en la 5a. década de la vida. Su localización es: glándula parótida, glándula submaxilar, sublingual, pelecero duro y blando, labio y mucosa bucal. Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino que el masculino.

Características Clínicas.

Suele descubrirse por una hinchazón en la glándula o en la cavidad bucal, o por palpación sistemática de la glándula y la mucosa bucal. Su localización es superficial, redondeada y lisa, de consistencia variable, habitualmente elástica. También es variable la presencia de ulceraciones superficiales. Es frecuente la fijación del tumor maligno a las estructuras subyacentes, así como a la piel o la mucosa que lo cubre. El dolor es un rasgo del adenoma pleomorfo maligno. El dolor suele considerarse un signo de mal pronóstico, y la parálisis facial de éste caso, ocurre únicamente cuando hay tumores volu-

minosos que infiltran más allá de la cápsula glandular.

Características Histológicas.

El tumor mixto constituye un tumor con una variada imagen microscópica (pleomórfica), el aspecto microscópico del tumor es el de una masa encapsulada sólida, mucóide, de color amarillo pálido, muestra zonas que semejan cartílago hialino (matriz basófila homogénea en la cual se observan numerosas células). Presencia de zonas mixomatosas con células epiteliales dispersas y superabundante cantidad de sustancia intercelular, conductos, islotes, cordones y racimos de epitelio cúbico, cilíndrico y escamoso, y zonas aisladas de formación de hueso y queratina.

Pronóstico.

Reservado, debido al elevado índice de recidiva (post-cirugía) y a las frecuentes metástasis a distancia.

Tratamiento.

Una excisión quirúrgica amplia, aunque algunas veces, las recidivas son relativamente frecuentes, y son tratadas mediante terapia combinada (cirugía, radiación).

II.3.A.3.- CARCINOMA EPIDERMÓIDE. 24,39

(Carcinoma Espinocelular)

Ya se ha hablado de éste neoplasia, tomando a dicho carcinoma como de origen epitelial. Aunque no debemos olvidar que el carcinoma epidermoide debe ser considerado como un tumor maligno de grado alto, debido a su crecimiento local incontrolado y a sus metástasis locales.

II.3.A.4.- ADENOCARCINOMA DE CELULAS ACINOSAS. 39

El tumor ha sido llamado así, debido a su cuadro histológico aparentemente benigno. Sin embargo, su curso cli-

nicamente maligno y el análisis del contenido de DNA nuclear, indican malignidad, y así el tumor debe ser llamado carcinoma. El tumor está esencialmente limitado a la glándula parótida y constituye el 2% de todos los tumores de glándulas salivales (bilateralmente), aunque también lo encontramos en glándulas salivales sublinguales. Suele aparecer en edad mediana o mayor, pero se ha detectado en menores de 20 años; la máxima incidencia es de los 50 años a los 60 años, y su frecuencia es mayor en mujeres que en hombres.

Características Clínicas.

Es un tumor pequeño, redondo y encapsulado. Raramente produce dolor o parálisis del nervio facial (parecido al adenoma pleomorfo). Habitualmente es duro y puede ser desplazado o estar firmemente adherido. Al corte, el tumor es amarillo grisáceo, pero sin componentes mixomatosos. Se observan muchos focos necróticos a consecuencia de la mala irrigación sanguínea. En cerca de 20% de los casos se produce metástasis, la mitad de ellas a ganglios linfáticos regionales.

Características Histológicas.

Encontramos 5 variaciones de células tumorales: acinosas, de conducto intercalado, vacuoles, clares y de células glandulares inespecíficas. También puede adoptar cuatro tipos diferentes de crecimiento: masa parenquimatosa sólida, configuración microquística, papilar y folicular. La célula acinosa presenta núcleos redondos, uniformemente pequeños e hiper cromáticos, con citoplasma basófilo y granular.

Pronóstico.

Desfavorable, ya que producen recidivas locales del 30 y 50% de los casos; falleciendo aproximadamente la mitad de los pacientes finalmente a causa del tumor.

Tratamiento.

La intervención quirúrgica radical constituye el único

tratamiento de éstas lesiones. En casos inoperables, se recurre a la radioterapia como tratamiento paliativo.

II.3.8.- Tumores de Glándulas Salivales Menores (malignos).

II.3.8.1.- CARCINOMA QUÍSTICO ADENOIDEO.

(Cilindroma, Carcinoma Adenoquístico, Carcinoma Adenoquístico Basocelular, Carcinoma Pseudoadenomatoso Basocelular, Tumor Mixto Basofilo).

El cilindroma, es otra variedad de neoplasia maligna, que puede ocurrir en boca, aunque una de sus localizaciones más frecuentes es en las glándulas salivales. Constituye aproximadamente del 2 al 4% de los tumores de glándulas salivales. La máxima incidencia del tumor se da entre los 40 y 60 años, pero puede encontrarse en niños.

Características Clínicas.

Se parece a los tumores mixtos por su lento crecimiento pero a la palpación, está más adherido. Se encuentran en aquellos lugares en los que existen glándulas mucosas, y en menor grado en glándulas serosas.

Las localizaciones más frecuentes en glándulas salivales menores son: paladar duro y blando, lengua, piso de boca, mucosa bucal y labio. El síntoma más significativo es el dolor precoz (en el parotídeo), en algunos de glándula submaxilar y una mínima parte en los de paladar. Se producen parálisis faciales espontáneas en pacientes con tumor parotídeo. Las lesiones del paladar se asocian con odontalgias y aflojamiento de dientes. Algunas lesiones presentan ulceración en la superficie.

Características Histológicas.

La estructura histológica es variable, pero por lo general, el cilindroma se compone de células parecidas a las basales pequeñas que se tiñen intensamente, dispuestas en forma de cordón, que contienen un material mucoso. Las células tumorales

están rodeados por tejido conjuntivo hialinizado, cuya forma parece un cilindro.

Pronóstico.

Desfavorable, porque el tumor es localmente agresivo y puede de causar la muerte sólo por extensión local (por ejemplo los tumores del páncreas, que se extienden a través de la base del cráneo y ocasionan complicaciones fatales).

Tratamiento.

Fundamentalmente quirúrgico, aunque a veces se complementa con radiación. No se recomienda la radiación sola. Este tumor de crecimiento lento tiende a metastatizar en los períodos de su evolución.

REFERENCIAS

- 24 Lynch Malcolm. A.; "MEDICINA BUCAL"
7^o. Ed.; Interamericana; México 1980.
- 33 Robbins, S.L.; "PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL"
Nueva Edición; Interamericana; México 1975.
- 39 Shafer William G.; "PATOLOGIA BUCAL"
3^o. Ed.; Interamericana; México 1977.
- 42 S.N. Bhaskar.; "PATOLOGIA BUCAL"
3^o. Ed.; El Ateneo; Buenos Aires 1979.
- 47 Gorlin, R.J., Golman, H.M.; "PATOLOGIA ORAL"
1^o. Ed.; Solvet; España 1981.
- 53 Zegarelli Edward V.; "DIAGNOSTICO EN PATOLOGIA ORAL"
1^o. Ed.; Solvet; España 1977.

CAPITULO III

INTRODUCCION

NUEVOS CONCEPTOS DE TRATAMIENTO PARA CANCER BUCAL.

La experiencia individual de cada cirujano sobre dichos tumores , puede ser limitada al manejo de sólo un puñado de casos en su práctica quirúrgica; ya que las diferencias que proporcionan los resultados son mínimas y únicamente pueden evidenciarse comparando grandes grupos de enfermos análogamente diagnosticados, clasificados y tratados.

El tratamiento del cáncer de cavidad oral deberá adaptarse a dos grandes líneas determinantes; el estado del paciente y la localización y extensión del tumor. No se emprenderá ningún tratamiento sin haber completado éstas exploraciones.

Una vez establecido el estadio evolutivo de la enfermedad, podrá planearse el tratamiento, el cual se considere una unidad, aunque conste de varias fases y técnicas.

Las modalidades principales de tratamiento como cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia, pueden utilizarse aisladamente o en combinaciones diversas (Terapia Combinada), según la localización anatómica del tumor, la clasificación del TNM y la histopatología.

NUEVOS CONCEPTOS DE TRATAMIENTO

III.1.- Cirugía.

III.1.A.- CIRUGIA TRADICIONAL.

El objetivo de la cirugía del cáncer es la extirpación del tumor en su totalidad. Toda extirpación incompleta corre el riesgo de la reproducción del tumor. Ahora bien, las características antes descritas del crecimiento local infiltrante del cáncer y su diseminación linfática, imposibilitan con frecuencia el fin propuesto.

Un tumor que permanece alojado en un órgano por pequeño que éste sea, requiere muchas veces la extirpación de todo el órgano, si ello es compatible con la vida del enfermo. Además, muchas veces deben extirparse parte de los tejidos vecinos, si existe la sospecha de que han sido invadidos.

La ventaja principal de la cirugía, es el tratamiento inmediato de la lesión y su realización en breve tiempo. La cirugía, capaz de curar definitivamente algunos tipos de cáncer, también puede ser útil cuando la cura no sea posible.

A continuación presentamos algunos artículos sobre carcinomas en cavidad oral, con su respectiva técnica de tratamiento.

III.1.A.1.- CARCINOMA ESCAMOSO DEL REBORDE ALVEOLAR INFERIOR.

Por la relativa poca frecuencia, la información acerca del carcinoma escamoso de la encía inferior es escasa.

En un estudio de Byers y col. ⁸ sobre dicho carcinoma se estudiaron 61 pacientes con diagnóstico de carcinoma del reborde alveolar inferior. Se excluyeron del estudio, los carcinomas que se extendían sobre el área trigonal retromolar, ni los que habían sido tratados anteriormente. El criterio para la selección, incluyeron factores del paciente como la edad, leucoplasia asociada, torus mandibular, estado dental y nutri

cional, grado histológico del cáncer, tamaño del tumor, presencia o ausencia de metástasis nodal cervical, invasión ósea mandibular y extensión perineural. El seguimiento de casos duró 2 años.

La resección intracanal del cáncer, sin la remoción del segmento completo de la mandíbula, fue seleccionada como tratamiento para 27 pacientes con cáncer en estadíos T1 y T2. Con ésta resección parcial, se logró un control local permanente en 26 de los 27 pacientes. Ocho de los pacientes desarrollaron nódulos en el cuello, por lo que fue necesario un control mediante una cirugía adicional única o combinada con radiación postoperatoria.

La resección de un segmento completo de la mandíbula fue requerida para remover adecuadamente el cáncer primario del proceso en 23 pacientes. Estos pacientes recibieron una disección en el cuello, ya sea por que los nódulos eran clínicamente positivos (5), o por razones técnicas o electivas (18). La mayoría de los cánceres de éstos pacientes, se encontraban en estadíos T3 y T4. Con ésta resección total, se logró un control de la lesión primaria, y cuando recurrió hacia el cuello (3), fue tratada con cirugía adicional con bastante éxito.

Los pacientes con nódulos clínicamente positivos, previamente al tratamiento (1), se trataron con radiación (4) y existió sólo una recurrencia al sitio primario, para la cual fue necesaria una resección quirúrgica adicional.

La resección seguida por la radiación postoperatoria fue utilizada en 5 pacientes con cánceres primarios avanzados con metástasis nodal cervical, y un paciente adicional sufrió radiación postoperatoria seguida de una resección completa. Todos los pacientes anteriores (6), sufrieron una remoción completa de un segmento de la mandíbula. Existió un control local satisfactorio, con una mortalidad operativa baja, pero el paciente pierde un segmento de la mandíbula, que puede deformarse, si el segmento involucrado era el anterior.

III.1.A.2.- CARCINOMA ESCAMOSO DE LA LENGUA.

El carcinoma de células escamosas de lengua, es un tumor maligno bien conocido en la cavidad oral, y es relativamente poco común. Debido a la poca frecuencia de éste tipo de tumor, las comparaciones de las diferentes modalidades de tratamiento, pueden ser realizadas utilizando los resultados obtenidos en diferentes instituciones.

Se elige la modalidad de tratamiento, conforme a la opinión y experiencia de las instituciones, en el tratamiento de un gran número de casos similares, sin tomar en cuenta, muchas veces, la gradación histológica del tumor. Por ejemplo, en un estudio de White y Byers⁵² la cirugía fue seleccionada para 81 pacientes, de los cuales 57 estaban en T1 NO y 24 en T3 y T4 NO, o en cualquier estadio T con nódulos clínicamente positivos. Como observamos, no existe un mecanismo mediante el cual, se puede hacer la selección ideal del tratamiento, ya que la selección es relativa, según sea el criterio y experiencia del cirujano.

Técnica Quirúrgica.

Los resultados del tratamiento quirúrgico, dependen del grado de diferenciación del tumor en cuestión. En el estudio de Byers, la mayoría de los tumores eran bien diferenciados, con variaciones de T1 NO a T2 NO en 57 pacientes, y de T3 NO hasta cualquier estadio T con nódulos clínicamente positivos. La mayor parte de pacientes (57) se encontraban en estadios óptimos para ser tratados únicamente por cirugía. Los restantes (24), eran pacientes que con más probabilidad iban a tener recurrencia y metástasis debido a los estadios que demostraban.

El problema de la cirugía como tratamiento del carcinoma escamoso de lengua, no es diferente al problema de la cirugía como tratamiento de otros tumores. Se deben obtener:

- a) Márgenes bien delineados.
- b) Profundidad suficiente.
- c) Amplitud suficiente.

Por ésto es que la cirugía tiene buen rango de éxito en tumores bien diferenciados y pequeños. Además, de no lograrse lo anterior, fácilmente se presentan recurrencias y metástasis. Las recurrencias se tratan mediante una excisión adicional, que generalmente es suficiente para lograr un buen control local. En cuanto a los nódulos cervicales, éstos se tratan por medio de disecciones de los mismos en el cuello (radical, ipsilateral y contralateral). Las metástasis ya sean adyacentes o distantes pueden ser controladas con radiación preoperativa o postoperativa.

Los tumores que presenten estadíos altos (T3 NO, T4 NO ó Tx Nx), por lo general requieren de un tratamiento combinado, mediante excisión quirúrgica, radiación preoperativa, transoperativa o postoperativa y disección de cuello, con lo que se logra un buen control local de la lesión.

III.1.A.3.- CARCINOMA DE GLANDULAS SALIVALES.

Las neoplasias de glándulas salivales (malignas), son entidades raras, con una frecuencia de 1% de todas las neoplasias malignas y de menos del 10%, de las neoplasias de cabeza y cuello. Hay tres pares de glándulas salivales mayores:

- a) Parótidas.
- b) Submandibulares.
- c) Sublinguales.

y entre 450 y 750, de glándulas salivales menores, principalmente en:

- I) Paladar.
- II) Labio.
- III) Mucosa del cerillo.
- IV) Encía.
- V) Lengua.
- VI) Piso de boca.

CARCINOMA DE GLANDULAS SALIVALES MAYORES.

Las neoplasias malignas primarias de la glándula parótida, comprometen cerca de una tercera parte de las neoplasias encontradas en la glándula parótida. Aún menos frecuentes son los tumores parotídeos secundarios malignos, que surgen por invasión de la glándula por extensión directa o por metástasis por vía linfática o hematogena. El hallazgo clínico es una inflamación preinfraauricular o retromandibular, la cual puede ser confundida con un ateroma u otro proceso local en la piel.

El número y porcentaje de diagnósticos de acuerdo a la localización primaria y al sexo, de tumores de glándulas salivales, en el estudio epidemiológico del Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Cáncer del Brasil, son los siguientes:

Glándula Parótida	69.9%
Glándula Submandibular	11.2%
Glándula Sublingual	0.8%

en cuanto al tipo histológico, las proporciones fueron:

Carcinoma de células escamosas	21.4%
Carcinoma mucoepidermoide	14.9%
Carcinoma adenoide quístico	14.5%
Adenocarcinoma	11.4%
Carcinoma indiferenciado	8.0%
Tumor mixto maligno	6.2%
Carcinoma de células acinosas	4.7%

Sistema de Estadío para Tumores de Glándulas Salivales Mayores.

En 1975, Spiro y col.⁴³ formularon un sistema de estadío clínico para tumores localizados en las glándulas salivales mayores. Se basan en:

- Magnitud de la lesión primaria.
- Presencia de fijación y ulceración.
- Relación del tumor con el nervio facial.
- Estado de los nódulos linfáticos cervicales.

El Comité Americano para el Estudio del Cáncer, sugirió un sistema de clasificación TNM, basado en los mismos datos clínicos sugeridos por Spiro y col., y es el siguiente:

- T1 Tumor de 0 a 2 cm de diámetro, solitario, libremente móvil, nervio facial intacto.
- T2 Tumor de 2 a 4 cm de diámetro, solitario, libremente móvil o con movilidad reducida o fijación a piel, nervio facial intacto.
- T3 Tumor de 4 a 6 cm de diámetro o nódulos múltiples, ulceración de la piel, fijación profunda o disfunción del nervio facial.
- T4 Tumor de 6 cm de diámetro o implicando mandíbula o huesos adyacentes.

Manejo de Tumores de Glándulas Salivales Mayores.

El diagnóstico de los tumores de glándulas salivales mayores, se logra con cierta seguridad, por medio de una biopsia incisional que debe ser evitada en regiones parotídeas y periferíngicas. Esto se debe principalmente a que en ésta zona existe un gran riesgo de dañar el nervio facial o algunos de sus ramas, además del riesgo de diseminar las células tumorales a lo largo del nervio facial, incrementando de ésta manera la extensión del subsecuente procedimiento quirúrgico, a menos de que, parte del nervio facial o su totalidad sea sacrificado. Estas desventajas pueden ser evitadas por medio de una biopsia aspiratoria. El método de diagnóstico citomorfológico permite el diagnóstico de tumores benignos y malignos, y permite también una buena valoración del grado de malignidad, aunque puede ser subjetivo.

Eneroth y Zetterberg³² estudiaron el contenido de DNA nu-

clear en células espiradas de varios tumores parotídeos. En -
contraron una correlación entre el valor de DNA, el curso clí-
nico y los diferentes parámetros morfológicos. Concluyeron
que el contenido de DNA nuclear puede estar correlacionado
con la diferenciación morfológica y sobre todo con las propie-
dades invasivas. Encontraron que el contenido de DNA nuclear
también está asociado con el pronóstico en tumores del mis-
mo tipo, por ejemplo los grandes tumores diploides tuvieron
un alto grado de malignidad clínica.

Consideraciones Terapéuticas.

Existen 2 consideraciones que deben tenerse en cuenta en
relación a la elección del acercamiento operativo:

- Probabilidad de preservación del nervio facial.
- Disección o no de los nódulos linfáticos regionales
del cuello.

La extensión del procedimiento quirúrgico depende del ti-
po tumoral, grado de malignidad, incidencia de enfermedad no-
dal, implicación del nervio facial y del tejido circundante,
y la condición general del paciente.

Técnicas Quirúrgicas.

1) Parotidectomía Superficial.

Definida como la remoción de todos los tejidos parotídeos
laterales al nervio facial y sus ramas. Este procedimiento se
realiza cuando los tumores están localizados en el lóbulo la-
teral (superficial). También se utiliza cuando el tumor se lo-
caliza en las glándulas accesorias a lo largo del conducto pa-
rotídeo.

2) Parotidectomía Total.

La remoción de todo el tejido parotídeo de los lóbulos me-
dial y lateral es llevada a cabo en todos los tumores locali-
zados en el lóbulo medial. Aún los tumores del lóbulo profun-
do, abultándose hacia el espacio parafaríngeo, son removidos
por éste tipo de acercamiento. También se lleva a cabo en to-

dos los tumores recurrentes y en tumores de bajo grado localizados en el lóbulo lateral, como el carcinoma mucocépidermoide altamente diferenciado y el carcinoma de células escínicas.

3) Parotidectomía Radical.

Incluye una parotidectomía total y el sacrificio del nervio facial, se lleva a cabo en todos los casos en los que hay implicación clínica del nervio facial. También se recomienda en tumores malignos recurrentes y tumores de alto grado, algunos como los tipos pobremente diferenciados de carcinoma quístico adenoideo, carcinoma en adenoma pleomórfico, tipos pobremente diferenciados de adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado, aún si el nervio facial no esté clínicamente involucrado y el tumor crece adyacente al nervio.

4) Resección del Tejido Circundante, incluyendo el Canal Auditivo.

Además de la parotidectomía radical, se realiza la resección del tejido circundante incluyendo el canal auditivo, el proceso mastoideo, la mandíbula y músculos, si el tumor se extiende por fuera de la región parotídea.

En la actualidad la disección electiva de cuello no es recomendable para tumores de bajo grado, pero se utiliza en los tumores más agresivos, si la enfermedad local es actualmente operable.

CARCINOMA DE GLANDULAS SALIVALES MENORES.

Los tumores intraorales de glándulas salivales menores son poco comunes y pueden ser distinguidos de las mayores por su número y tamaño. Histológicamente las glándulas salivales menores no son diferentes de las mayores, pero aquellas producen secreción salival rica en contenido mucoso distinto a la naturaleza de la secreción de la parótida.

Manejo.

Se ha establecido que sólo en terrenos clínicos; es difi-

cil estar seguros acerca de la naturaleza y el potencial maligno de cada tumor de glándula salival intraoral. Por lo tanto es necesaria la biopsia en algún estadio para la estimación preoperatoria y para la confirmación del diagnóstico,

Biopsia.

El peligro que se corre al realizar una biopsia, es el riesgo definitivo de implantar el tumor. Basándonos en dicho riesgo, es responsabilidad del cirujano, conocer la naturaleza del tumor para su mejor manejo y la planeación adecuada de la cirugía. Existen dos situaciones en las cuales una biopsia es crítica:

- En donde la ablación es inadecuada funcionalmente, debido al tamaño del tumor o al sitio del mismo.

- En donde los hallazgos histológicos pueden ser una diferencia en la elección del procedimiento reconstructivo.

Técnica Quirúrgica.

1) El objetivo es realizar una resección primaria amplia y adecuada de dichos tumores, debido a su propensión maligna y alta proporción de recurrencias, si los márgenes de la excisión son inadecuados.

2) Si la lesión es pequeña y de fácil acceso, se realiza una biopsia excisional. Este puede ser el tratamiento definitivo, si el reporte histopatológico es satisfactorio; pero si indica, ya sea tumor altamente maligno o margen de excisión cuestionable, entonces se lleva a cabo una excisión más amplia.

3) Si la lesión es grave y su ablación requiere de una reconstrucción, entonces se realiza primero una biopsia incisional. Basándonos en el resultado de la misma, podemos realizar un plan adecuado para la ablación y la reconstrucción subsecuente.

4) En los casos de tumores que involucren paladar, carrillo o piso de boca, es necesaria la reconstrucción. Por lo que se preparan previamente tablillas dentales y obturadores, según

sean necesarios en el plan de reconstrucción.

Disección Radical de Cuello.

Se realice sólo cuando existe metástasis o nódulos cervicales.

Si esté indicado, entonces se realice una disección en bloque en continuidad, si el sitio primario se encuentre en labio, lengua, carrillo o piso de boca.

Radioterapia.

No se utilice normalmente como modalidad de tratamiento primario para tumores de glándulas salivales, aunque sí como complemento del tratamiento quirúrgico. La radioterapia es útil:

- Como paliativo en pacientes de poco riesgo.
- Para recurrencias no dóciles a la cirugía.
- Para enfermedad residual, después de excisión primario.
- Para casos con márgenes dudosos, microscópicamente.

III.1.B.- CIRUGIA RECONSTRUCTIVA.

La rehabilitación del paciente con cáncer de cabeza y cuello incluye algo más que la rehabilitación física y funcional. Hay que pensar también en el aspecto psicológico, estético, social y económico. Tomaremos muy en cuenta las medidas reconstructivas y de rehabilitación, para reducir al mínimo la posibilidad de extender los trastornos funcionales y estéticos que muchas veces acompañan al control eficaz de éste tipo de cáncer.

La rehabilitación más productiva se inicia al planear el tratamiento previamente, valorando y consultando todas las disciplinas médicas que deberán intervenir en el caso. Entre los especialistas encontramos a:

- Protopodencia Maxilofacial.
- Patólogo.

- Foniatra
- Dentista
- Cirujano de cabeza y cuello.
- Cirujano plástico.
- Psicólogo.

Constituyen una parte esencial del tratamiento los exámenes periódicos de vigilancia, para el tratamiento continuo del paciente del cáncer de cabeza y cuello. La observación y puesta en práctica de buenos principios quirúrgicos combinados con una detenida atención a cada fase del problema quirúrgico a tratar, es obligatoria.

III.1.8.1.- RECONSTRUCCION MANDIBULAR.

Un problema difícil al que se enfrenta el cirujano de cabeza y cuello, es la reconstrucción mandibular. La pérdida de porciones considerables de la mandíbula se puede deber a diversos factores, entre ellos los siguientes:

- a) Heridas de bala.
- b) Accidentes automovilísticos.
- c) Riñas callejeras.
- d) Después de resección quirúrgica de tumores malignos.

La pérdida de grandes porciones de mandíbula, cause grados variables de inhabilidad funcional de las estructuras orales y al mismo tiempo, cierta deformidad facial. Nos enfocaremos al problema de la reconstrucción mandibular que sigue a la resección quirúrgica de tumores malignos. Crile hace más de 70 años, preconizó la excisión del hueso mandibular cuando las lesiones malignas se encontraban localizadas adyacentes o invadiendo el hueso mandibular. Esto, nos hace establecer un parámetro, para poder determinar si el hueso puede ser resectado o si es dejado intacto en algunos casos. Además debemos tomar en cuenta que la reconstrucción de defectos mandibulares en pacientes con cáncer que han recibido terapia de radiación, es muy difícil.

Los tipos de inhabilidad causada por la pérdida de una porción significativa de mandíbula, se clasifican en:

I) Inhabilidad Mínima.- Es causada por la pérdida de una porción de la mandíbula posterior al agujero mentoniano, con frecuencia hay pérdida de estabilidad mandibular, debida a la pérdida de continuidad con alguna de las articulaciones temporomandibulares, y a la pérdida del control muscular estabilizante de un lado de la mandíbula. En pacientes dentados, es difícil la oclusión de los dientes remanentes de una manera normal, y por lo mismo, un daño a la masticación. Con frecuencia, hay desviación de la mandíbula hacia el lado del defecto. La deformidad externa puede ser mínima, cuando la rama de la mandíbula y los músculos pterigoideos y masetero están aún presentes. Cuando es necesaria la desarticulación completa de la rama de la mandíbula junto a la resección de los pterigoideos, la deformidad es mayor. A pesar de todo, la mayoría de los pacientes con defectos mandibulares posteriores, se encuentran bien funcionalmente, a veces con daño moderado del habla y la deglución.

II) Inhabilidad Extrema.- Es causada cuando las porciones de la mandíbula anterior están perdidas. La pérdida del arco anterior de la mandíbula (anterior al agujero mentoniano), es una lesión devastadora que mutila totalmente la función oral, y con frecuencia durante la fase aguda, daña la vía aérea. La pérdida ósea anterior puede resultar en:

- Inhabilidad para aproximar los labios.
- Pérdida del soporte lingual.
- Pérdida de la adhesión de los músculos supra hiaideos.
- Pérdida de soporte de la laringe.
- Incapacidad en algunos pacientes, de beber, comer, hablar inteligiblemente y muchas veces, obstrucción de vías aéreas intermitentemente.
- Deformidad facial grotesca.

Es tarea de la cirugía reconstructiva, el tratamiento de los defectos óseos, mediante algún material que pueda devolver:

- Continuidad.
- Contorno facial.
- Función.

A continuación hablaremos de algunas técnicas en cirugía reconstructiva.

a) USO COMBINADO DE MANDIBULA HOMOLOGA Y HUESO AUTOLOGO ¹⁴

Han sido estudiados gran cantidad de materiales para la reconstrucción mandibular, entre éstos tenemos:

- 1) Injertos óseos autógenos.
- 2) Materiales sintéticos.
- 3) Metal.
- 4) Injertos combinados.

Para poder afirmar que los injertos óseos son los más viables en la reconstrucción, antes debemos examinar algunas características del hueso y de los materiales sintéticos.

El hueso es un tejido vivo, con propiedades como la rigidez, para dar soporte al tejido suave del cuerpo. Consiste de células vivas encerradas y circundando una matriz orgánica, la cual es penetrada por el fosfato de calcio. Puede crecer, cambiar de forma, reforzarse internamente e sí mismo repararse, resistir la infección y unirse íntegramente a otro hueso.

Los materiales sintéticos sólo proveen soporte mecánico rígido y no desarrollan las otras funciones óseas. Algunos materiales son vulnerables a la infección y a la extrusión, después de funcionar satisfactoriamente por unos años.

Ahora es necesario considerar los factores que influyen la reconstrucción mandibular ya sea con hueso u otro material:

- * Aporte sanguíneo adecuado.
- * Cobertura de tejido suave adecuado.
- * Edad.
- * Estado anabólico relativo.
- * Presencia de infección.
- * Radiaciones previas.

De gran importancia es la localización anatómica del defecto mandibular en la elección del tipo de injerto a utilizar:

- Posterior al agujero mentoniano.- Presentan una dificultad en la reconstrucción de los defectos con costillos o hueso ilíaco autógenos. Además, en muchos casos no hay presión funcional necesaria para la reconstrucción de la mandíbula posterior.

- Segmento anterior.- El uso de costilla o hueso ilíaco autógenos, presenta problemas en la fijación mecánica. Además, es difícil duplicar la forma del segmento anterior de la mandíbula con hueso en esos sitios.

Parece ser que el uso combinado de injertos mandibulares del tipo homólogo y autólogo, si prosperan, son ideales en la reconstrucción mandibular anterior. Ya que, provee gran estabilidad mecánica sobresaliente, y de una fijación del injerto de mejor calidad.

Técnicas. ¹⁴

Las mandíbulas homólogas fueron obtenidas de cadáveres de nadadores, mediante la remoción a través de una incisión submandibular externa. El hueso se limpió de tejido suave externo, se removieron los dientes y se vació la cavidad medular del mismo. Los especímenes obtenidos consistieron de hueso cortical, fueron esterilizados por medio de 2.5 mega-rads de radiación externa. Los especímenes fueron preservados por congelamiento en vapor de nitrógeno líquido y una evaporación subsiguiente del agua bajo alto vacío. Los especímenes se colocaron escépticamente en tarros de vidrio al vacío, hasta el momento de ser utilizados.

Cuando iban a ser utilizados los especímenes, se reconstruyeron remojándolos escépticamente en solución salina estéril normal durante 30 segundos.

El segmento de hueso fué implantado firmemente a través de una incisión submandibular externa con unión sobre el muñon. Estas uniones fueron hechas mediante la remoción de corte

za externa del muñon por 1 ó 2 cm. y la corteza interna del injerto homólogo por una distancia similar. Las áreas sobrepuestas fueron firmemente unidas con alambre. La cavidad medular del injerto homólogo fué llenada con hueso macerado y médula ósea, obtenidos del ilio o de las costillas. Los segmentos de la mandíbula reemplazados fueron de 5 cm. a la hemimandíbula completa.

Las heridas fueron cerradas sin drenaje. La inmovilización se obtuvo mediante fijación intermaxilar, cuando se encontraba una dentición adecuada, o por medio de fijación con piel externa, cuando no existía una dentición adecuada. En pacientes dentados, se puso gran atención en una buena higiene oral.

Si se presentan fallos, éstos son del tipo de infección o extrusión, y generalmente ocurren dentro de un período de 3 meses. Existe evidencia radiográfica de hueso neoformado presente en los casos exitosos, y consistió de disolución gradual del injerto homólogo y la formación de un patrón trabecular consistente de hueso vivo cancelado.

Parece ser que el método combinado de injerto combinado autólogo y homólogo de la mandíbula es bastante eficaz en pacientes traumatizados y en pacientes con cáncer, quienes no hayan sufrido terapia de radiación en el sitio del defecto. Es necesaria la investigación adicional, para determinar si algún método puede ser más efectivo en pacientes irradiados, si los colgajos vascularizados fueran colocados en el área de reconstrucción del injerto óseo.

b) RECONSTRUCCION MICROVASCULAR DE LA MANDIBULA. ³⁷

Los métodos reconstructivos convencionales por medio de injertos óseos e implantes aloplásticos, tienen un alto grado de fracaso, particularmente cuando se utilizan en campos radiados previamente. Se ha investigado sobre la posibilidad, de que con la transferencia tisular microvascular de colgajos de

compuestos, hueso o piel con un suministro sanguíneo independiente, se han resuelto los problemas referentes a la pobre cicatrización de heridas, infección y resorción ósea.

El injerto de costilla, fué uno de los primeros injertos microvasculares utilizados clínicamente para la reconstrucción de la mandíbula. El injerto se basa sobre la arteria intercostal posterior y la rama nutriente de los vasos internos. La desventaja de éste colgajo compuesto, es que los pedículos y los vasos son relativamente pequeños. La reconstrucción de la mandíbula, en un grado, requiere de cobertura inmediata de tejido blando. Un injerto microvascular libre, diseñado para llenar un defecto de la mandíbula, tiene la opción de llevar como forro una porción de piel. De preferencia un pedículo vascular simple largo, alimentaría primariamente al hueso y secundariamente a la piel, por medio de perforaciones.

El colgajo osteocutáneo basado sobre la arteria circumpleja profunda, tiene características sobresalientes cuando se utiliza en la reconstrucción mandibular. Un pedículo de 7 a 9 cm. puede ser disecado para vascularizar injertos óseos de diferentes tamaños. El curso que llevan los vasos a lo largo del borde de la table interna de la cresta ilíaca permite el contorneado del hueso. El hueso puede ser fracturado, y no obstante retiene su estabilidad, por el grueso periostio, para defectos del segmento anterior de la mandíbula. Una porción de 6 a 2 cm. de hueso cortical firme, extendido horizontalmente, permite una fijación rápida. Para los defectos grandes, el hueso puede ser contorneado, fracturándolo en uno o dos puntos, para acentuar la curvatura de la cresta ilíaca y así armonizar el defecto. La piel del colgajo puede ser utilizada como recubierta externa o como forro interno.

c) COLGAJO PEDIO DORSAL LIBRE ARTERIALIZADO. ³

Para levantar un colgajo libre de la arteria pedio dorsal, el eje longitudinal central del colgajo, es colocado so -

bre la pulsación de la arteria pedis dorsal, lo que puede ser palpado fácilmente de manera manual o con un operatito de Doppler. La base se encuentra exactamente hacia distal del retinaculum extensor. La disección empieza en la base del colgajo, a veces con la edición de una incisión longitudinal de proximal a la base, de manera que podemos aislar la arteria, la vena y el nervio peroneal superficial. El colgajo entonces es rechazado del margen lateral de el paratenón de los tendones extensores hacia el lado medial por arriba del músculo interóseo dorsal primero, en donde la arteria metatarsal primera, ramificación terminal de la arteria pedis dorsal, es seguida. En ésta región del músculo interóseo dorsal primero, la arteria metatarsal primera se bifurca en dos ramificaciones terminales, el primero y segundo dedos del pie, dichas ramificaciones son ligadas. La metatarsal dorsal primera tiene otra conexión a la arteria metatarsal plantar primera, la cual también puede ser ligada. En éste momento, el colgajo es rechazado. La disección distal, se continúa proximalmente sobre el hueso tarso, arriba del tendón extensor hallucis brevis, el cual cruza la arteria y el tendón seccionado.

Cuando la disección alcanza la base del colgajo, la vena safena es preservada; ésta vena o las concomitantes, pueden ser utilizadas para el drenaje. Si es necesario la sensibilidad en el área, se transfiere y se anastomosa el nervio peroneal superficial, el cual es seccionado y llevado junto con el colgajo, y puede ser anastomosado a uno de los nervios recipientes. La anastomosis se realiza con microcirugía estándar con sutura de 10 ceros de ethilon. A pesar de las dificultades objetivas y subjetivas que implican la reconstrucción del piso de la boca, la microcirugía nos permite aumentar las posibilidades de éxito, aún en campos previamente radiados.

Los ventajas de un colgajo libre arteriolizado pedis dorsal en boca son numerosos:

1) Hay un constante aporte sanguíneo para el colgajo por parte de los vasos relativamente grandes, que pueden ser palpados antes y durante el procedimiento.

2) El colgajo puede ser levantado durante la parte extirpativa del procedimiento, lo que ahorra tiempo.

3) El colgajo es cortado de su aporte sanguíneo en el momento preciso.

4) El tiempo necesario para completar la anastomosis es cercano a los 30 minutos, y generalmente sólo es necesaria una vena,

5) El colgajo es amplio, delgado y flexible, y puede ser torcido de acuerdo a las necesidades de anastomosis. Además la hoja de grasa es delgada, haciéndolo menos susceptible a la infección, en comparación con el colgajo de diafragma libre.

6) No es necesario un segundo procedimiento, es un procedimiento de un sólo estadio.

7) Ningún defecto funcional o estético resulta en el dorso del pie.

8) El tiempo de hospitalización es corto.

9) La reconstrucción es inmediata y los cuidados psicológicos y los gastos son mínimos.

Las desventajas únicamente son que las técnicas requieren equipo muy especializado y mucha práctica. Una complicación es la necrosis ligera, cerca del pilar amigdalino, que por lo general cicatriza por sí misma, sin ninguna intervención quirúrgica adicional. No existe contraindicación para la transferencia de un colgajo libre pediculado dorsal a un área que no puede ser mantenida totalmente estéril, ya que existe un aporte sanguíneo inmediato que permite la supervivencia del colgajo, y previene la infección del mismo.

Para cubrir el área donadora, se realiza un injerto de piel de grosor completo. El resultado es estéticamente satisfactorio y además cicatriza perfectamente, en términos de color, textura y confort.

La piel de los colgajos intraoralmente demuestra cambios morfológicos, volviéndose más suave y lisa, pareciéndose a la mucosa oral adyacente. El injerto óseo puede ser introducido bajo el colgajo pedio dorsal en el primer estadío. Cuando no hay sensibilidad durante la deglución, éste puede ser corregido con la anastomosis del nervio peroneo superficial con el nervio lingual, como se hace en la reconstrucción de mano.

d) COLGAJO DE INGLE MODIFICADO. ⁵

Este tipo de colgajo, es una modificación del colgajo de muslo pediculado en la arteria ilíaca superficial (SCIA). Dicha modificación fué realizada por Acland (1979), cambiando el área de piel lateralmente entre el curso de la SCIA, dentro de una región en donde existe menos grasa subcutánea. Además, fué capaz de liberar los vasos nutrientes del tejido graso circundante mediante una disección delicada, obteniendo un colgajo relativamente delgado, con un pedículo basal móvil y largo. Sólo en casos en los cuales el hueso va a ser resectado, es mejor preservar el tejido graso en el cual el pedículo basal se encuentra envuelto, debido a su capacidad de llenar el hueco entre las porciones mandibulares y por debajo de la hoja metálica. El resultado es un reemplazo completo del tejido excedido, evitando de éste manera, alguna tracción sobre los bordes de la herida o algún disturbio funcional de la lengua y de los tejidos adyacentes.

Preparación.

Se examina la región del muslo por medio de un estetoscopio de Doppler, para determinar si la SCIA se encuentra presente o no. Se realiza una incisión de 4 cm. de piel, 2 cm. por debajo y paralelamente al ligamento ilíaco, inmediatamente sobre los vasos femorales. A través de ésta incisión, la vena superficial puede ser expuesta dentro de la grasa subcu-

tónos; se expone el bulbo esfeno y se preserva. Entonces se prepara la arteria femoral por encima y medialmente para evitar lesionar las ramas laterales pequeñas, y así se puede apreciar con seguridad la SCIA. Se sigue la arteria por arriba y lateralmente a la primera rama. Se remueve el tejido grueso circundante a la vena y la arteria por arriba de este nivel. El colgajo se levanta de lateral a medial incluyendo la fascia sartoria. La piel entre el borde medial del colgajo y la arteria femoral se remueve superficialmente para preservar el cojincillo grueso circundante a los vasos nutrientes. Levantando suavemente el colgajo durante la preparación hacia el vaso femoral y controlando firmemente la SCIA, la posibilidad de lesión basal remota. Finalmente el colgajo es sólo pediculado en la SCIA nutriente y la vena es mantenida en el sitio, cubierta con una hoja, hasta que se complete la resección tumoral.

Transferencia del Colgajo.

En los casos de resección tumoral mandibular, en los cuales vamos a colocar una prótesis metálica y subsecuentemente cubrirlo con un colgajo de Ingle modificado, debemos de tener en cuenta ciertos puntos de importancia.

Antes de la resección mandibular, se debe adaptar una hoja metálica a la superficie del hueso mandibular y se hacen perforaciones para los tornillos, tanto en los troncos óseos como en la placa metálica. El implante metálico además de fijar los troncos óseos, nos permite mantenerlos en relación adecuada uno del otro.

Los vasos recipientes en el campo de la resección son preparados. Una de las ramas de la arteria carótida externa se libera del tejido circundante, por lo menos unos 3 cm. para permitir que los vasos estén móviles por la adaptación al pedículo del colgajo. Una grapa sencilla de Acland y un aproximador de Acland se ajustan a la arteria antes de que fuera seccionada. El mismo procedimiento se aplica a la vena.

Después de que los vasos nutrientes han sido engraftados y cortados se transfiere el colgajo del sitio donador al recipiente. Se realizan microanastomosis de extremo a extremo o de un extremo a un lado, dependiendo de las diferencias entre los diámetros de los vasos. La sutura de los vasos se realiza según Acland (1980).

Cuando está segura una corriente sanguínea libre, se observa el colgajo por evaluar su visibilidad. Cuando no hay duda en cuanto al aporte sanguíneo se procede a adaptar el colgajo al defecto, de manera que el pedículo grueso del colgajo llene el defecto de tejido suave grande por debajo de la hoja metálica. Se procura mantener un drenaje de succión después del procedimiento.

El defecto inguinal generalmente cierra directamente y sin problemas en todos los casos.

e) COLGAJO NASOLABIAL. 29,30

El colgajo nasolabial ha sido modificado por varios autores, entre ellos Thiersch que en 1868 con un colgajo basado superiormente reparó una fístula palatina. En 1916 Resenthal y Esser en 1918 utilizaron el colgajo nasolabial basado inferiormente para una reconstrucción palatina, evitando de este manera transferir pelo dentro de la boca. Georgiade en 1969 recalcó la utilidad del colgajo nasolabial basado superiormente para la reconstrucción del paladar anterior, septum, columna y labio superior. Elliot es partidario del diseño disminuido del colgajo, lo que facilite el cierre lineal del área donadora. Harrison y Herbert (1975) declararon que el colgajo podría ser basado inferiormente o lateralmente para asegurar un aporte sanguíneo adecuado. Sin embargo Gewirtz y colaboradores (1978) apuntaron que un aporte sanguíneo dual desde las arterias facial y oftálmica, lo que permite que el colgajo pueda ser basado inferior o superiormente con mucha seguridad.

Técnicas.

Después de la Ablación quirúrgica y de que se elige el colgajo nosolabial para la reconstrucción, el colgajo es diseñado sobre la hoja nosolabial sobre el lado del defecto.

Si el defecto es grande, se puede utilizar colgajos bilaterales. El diseño del colgajo puede ser de 3 cm. de ancho extendido desde el borde inferior de la mandíbula, 1 cm. dentro del canto medio. Para el colgajo basado inferiormente la porción inferior por debajo del pedículo es despitelizado y cerrado primeramente. Este diseño en forma de diamante permite un cierre lineal limpio del defecto donador. La piel y el tejido subcutáneo son elevados y sacados a través del carrillo, es dejado en el lugar permanentemente. El túnel se hace para obtener una anchura adecuada, para evitar la compresión sobre el pedículo.

Esta técnica de colgajo nosolabial permite la reconstrucción en una sola etapa con tejido local, con una mínima deformidad cosmética o funcional del sitio donador.

III.2.- Radioterapia.

La radioterapia persigue la anulación del tumor maligno, sin extirparlo quirúrgicamente, por la acción de radiaciones que pueden destruir directamente las células cancerosas, o anular su capacidad de reproducción, esterilizando el tumor. El efecto depende en gran parte de la dosis aplicada.

El problema biológico y técnico que se plantea, radica en conseguir éstos efectos sin dañar el tejido sano próximo al tumor, ni el estado general del organismo. En principio las células malignas son más sensibles a las radiaciones que las células sanas, o bien éstas pueden reparar mejor las lesiones sufridas. Según la respuesta a la radioterapia, los tumores se clasifican en: radiosensibles, que pueden ser destruidos con dosis tolerables por los tejidos, y resistentes. Existe un importante grupo intermedio en el que la eficacia de la radioterapia depende de dos factores: la precocidad del tratamiento y la aplicación de una técnica correcta. Esta clasificación deriva de la sensibilidad de las células que forman el tumor, depende gran parte de múltiples factores: localización anatómica del tumor, tamaño alcanzado por el tumor, estado de los tejidos vecinos, edad del paciente, existencia de enfermedades concomitantes o previas, tratamientos previos, y todos los factores generales del paciente.

La radioterapia puede ser usada como tratamiento único o combinarse con otras técnicas en forma complementaria. La radioterapia radical pretende curar al enfermo utilizando únicamente la radiación, cosa que es posible en pocos casos. En los pacientes en que no es posible un tratamiento radical, se puede mejorar la supervivencia mediante la radioterapia paliativa, que puede reducir el tumor y corregir complicaciones dolorosas, mecánicas o hemorrágicas, así como las metástasis.

III.2.A.- TERAPIA DE RADIACION DE PARTICULAS DENSAMENTE IONIZANTES. ⁴⁹

La distribución mejorada de la dosis física que se

obtiene con irradiación de partículas cargadas, nos da la oportunidad de evitar varias razones de falla en la técnica para erradicar el cáncer de una manera local o regional:

1) La inhabilidad para liberar una dosis de radiación adecuada de fotones para el volumen blanco, debido a la tolerancia limitada a la radiación de los tejidos que rodean al tumor.

2) La inhabilidad para erradicar tumores en una parte sustancial de pacientes a pesar de la liberación de una radiación de fotones la cual es, sin embargo, adecuada para erradicar algunos tumores en aquél grupo de pacientes. Los tipos de pacientes que se espera sean beneficiados con la terapia de radiación de partículas son:

- Aquellos pacientes cuyo tratamiento se encuentre comprometido por una morbilidad aguda inaceptable (náuseas, vómito y diarreas) de irradiación con fotones.

- Pacientes que pudieran experimentar una frecuencia alta de complicaciones tardías severas, si la dosis suficiente para erradicar un alto porcentaje de tumores fuera dada.

- Pacientes que han sido programados para quimioterapia en conjunto con radioterapia, en quienes la radioterapia de rayo de partículas pudiera mejorar su tolerancia a la quimioterapia mediante la preservación de la médula ósea.

- Pacientes cuyos sistemas inmunológicos pueden contribuir en el éxito del tratamiento, y en quienes la radiación con rayo de partículas pudiera dar dosis bajas a órganos linfoides.

- Pacientes en quienes un procedimiento en la región irradiada es planeado, o que después se haga necesario, y en quienes con una dosis más baja para tejidos normales circundantes al tumor, con la irradiación de rayo de partículas, pudiera esperarse un decremento en las complicaciones postoperatorias.

El tratamiento con neutrones o partículas cargadas que tienen un efecto biológico aumentado (piones e iones pesados) puede ser beneficioso para pacientes con:

* Tumores en los cuales las células hipóxicas o anóxicas sean de hecho, una causa de la falla de la terapia de radiación

de fotones convencional.

* Pacientes cuyos tumores sean moderadamente resistentes al tratamiento con fotones y electrones, pero los cuales pueden ser más sensibles a las dosis de radiación de rayo de partículas, pero la misma o menor cantidad de tejido normal lesionado, debido a las diferencias en la reparación del daño subletal y potencialmente letal, y a la sensibilidad del ciclo celular.

Si la terapia de radiación con rayo de partículas mejora la proporción de control local y regional, esta modalidad de tratamiento podría asumir aún una mayor relevancia en el futuro, cuando se logren mejoras en los métodos de detección y pueden resultar en el reconocimiento precoz de más tumores antes de que se desarrollen metástasis distantes, y aún con los avances de la quimioterapia, se incrementa la probabilidad de erradicar el foco microscópico diseminado del cáncer. Además, la radiación de rayo de partículas puede volverse una alternativa de tratamiento con la cirugía sola, o con la cirugía en combinación con la irradiación de fotones, con tal de preservar la anatomía normal y la función.

Propiedades Biológicas de Rayos de Partícula.

Una de las características biológicas más importantes de las radiaciones con alta Transferencia de Energía Lineal (LET), como en el caso de las radiaciones de partículas, comparada con los fotones, es la disminución en la sensibilidad de muerte celular tumoral, con la concentración de oxígeno al tiempo de la irradiación. Este efecto del oxígeno se llama Proporción de Mejoramiento del Oxígeno (OER), que es la proporción de la dosis requerida para obtener una respuesta específica en las células anóxicas, con la requerida para obtener la misma respuesta en células aeróbicas. Por lo tanto se ha hipotetizado que, las células hipóxicas o anóxicas contribuyen a la falla en la erradicación de ciertos tumores por radiaciones LET baja, mientras que radiaciones de LET alta, ofrecen la poten-

cialidad significativa en el tratamiento de dichas malignidades.

Además del efecto del oxígeno, otros factores que pueden contribuir a la mayor efectividad de la LET alta, comparada con la terapia de radiación de LET baja, incluyen los siguientes:

* Hay mayor muerte celular que con la misma dosis de radiaciones de LET baja.

* Hay menor reparación del daño de radiación subletal y potencialmente letal en las células, después de la irradiación de LET alta, que después de la irradiación de LET baja.

* Hay menor variación en la muerte celular, como una función de posición en el ciclo de replicación celular con la irradiación de LET alta.

* Hay una sensibilidad relativamente más grande de las células de alta ploidía, de que células euploide a las radiaciones LET alta. Este efecto biológico diferencial de varios tipos de radiación, es llamado Efectividad Biológica Relativa (RBE) es definido como la proporción de la dosis de radiación de transferencia (250 Kv roentgen), para producir una respuesta dada, dividido entre las dosis de radiación de LET alta, requerida para producir la misma respuesta.

III.2.B.- LASER CO₂.³⁶

La irradiación laser se ha empezado a utilizar en la última década, con aplicaciones que han sido mejor aceptadas en enfermedades no neoplásicas, debido al poco riesgo de recurrencia, en comparación al alto riesgo de recurrencia de las neoplasias.

Para considerar la terapia laser, se debe seguir el siguiente criterio:

a) La histología de la lesión neoplásica primaria; en contacto con la superficie del tracto digestivo, al alcance del microscopio.

b) Márgenes bien definidos por palpación o visualización.

- c) No debe existir metástasis o extensión directa, más allá del alcance del rayo laser.
- d) El paciente debe ser candidato para anestesia general.
- e) El tamaño de la lesión debe estar dentro de la capacidad del equipo laser que se vaya a utilizar.
- f) Las lesiones de 4 a 5 cm. estén dentro del límite de tamaño práctico.

Biofisiología del Laser CO₂.

El laser CO₂ convierte la energía eléctrica en un rayo intenso de luz, coherente en fase de tiempo y espacio, con una misma longitud de onda. Permite concentrar el poder radiante en un rayo de pequeño diámetro. La onda continua del laser, produce irradiación a una longitud de onda de 10.6 microns, que es bien absorbida por sólidos y líquidos, como el agua. El tejido vivo absorbe la energía a una profundidad de penetración superficial, y se convierte en temperatura; la conversión es tan rápida que la vaporización repentina de agua, resulta en una explosión y evecporación del tejido.

Ya que el diámetro del rayo y la profundidad de penetración es pequeña, los tejidos adyacentes son dañados mínimamente por la coagulación por calor, mientras que el tejido excudido es delineado en formas precisas en profundidad y periféricamente. El equipo utilizado provee niveles de energía ajustables, tiempos de exposición y graduación de tamaños o diámetros de rayos ajustables para su uso en microcirugía.

Ventajas.

1) La instrumentación del laser CO₂, en el tratamiento de neoplasias intraorales, provee un control preciso sobre la localización y delineado de la periferia de la lesión.

2) La habilidad coagulatoria del rayo laser permite la cirugía de la lengua con una hemostasia excelente, pudiendo ser ligados o electrocoagulados vasos sanguíneos de 2 mm. de diámetro.

3) La pérdida sanguínea mínima, mejora la visibilidad del campo operatorio, reduciendo el tiempo operativo y eliminando la necesidad de transfusión.

4) La necrosis mínima del tejido adyacente, reduce la estancia postoperatoria, la infección, el edema y el dolor.

5) Debido a que los vasos sanguíneos y linfáticos son sellados al tiempo de la excisión, la posibilidad de diseminación de células malignas y metástasis son reducidas.

6) Debido a la inmediata reducción del bulto tumoral, poco o ninguna tracción es necesaria sobre el tumor o sobre los márgenes, minimizando el riesgo de inducir metástasis por presión.

7) La disección se realiza bajo visualización microscópica continua, para la obtención más precisa del tejido tumoral, así como el delimitado de los márgenes.

8) La edad del paciente, estado nutricional general y cambios cicatrizales postirradiación, son menores consecuencias, debido a que la herida operativa es por lo general pequeña.

9) La observación clínica indica una reparación temprana inicial, con el láser CO₂, en comparación con la obtenida con técnicas convencionales.

Limitaciones.

1) El costo y la limitada disponibilidad, impide el uso del láser CO₂, en donde una simple incisión es suficiente.

2) La remoción de lesiones masivas puede requerir de mucho tiempo utilizando el láser, por lo que se prefiere la excisión con cuchillo frío, que puede acortar el procedimiento y reducir la morbilidad operativa y anestésica.

3) Las lesiones encapsuladas, no deben ser removidas con el láser, ya que el removerlas requeriría de múltiples acercamientos y puede producir una profundización innecesaria.

4) Los bordes colgantes y superficies colgantes, son un riesgo particular en el uso del láser.

5) La disección con el láser en la cercanía de grandes vasos debe ser evitada, debido a la facilidad con la cual la

pared de los vasos puede ser destruida.

6) Las lesiones que involucren hueso, requieren de otros medios suplementarios de remoción.

III.2.C.- SENSIBILIZADORES Y PROTECTORES A LA RADIACION.

Los avances en cuanto a la eficacia de la radioterapia en el control regional y local de la enfermedad, y en la reducción de la morbilidad de la radioterapia, dependerán de las mejoras en el campo de la biología celular. El conocimiento en química y radiobiología a llevado al entendimiento de las lesiones radioquímicas iniciales que ocurren en células irradiadas. Se cree que dichas lesiones podrían ser modificadas por compuestos químicos que interactúan con especies reactivas al momento de la irradiación. Se han identificado dos clases de dichos compuestos, los sensibilizadores de célula hipóxica y los radioprotectores con sulfhidrilo. Esto se ha logrado gracias a los siguientes razonamientos:

- Al reconocimiento de que los compuestos de sulfhidrilo presentes al momento de la irradiación, podrían ayudar en la reparación de las lesiones radioquímicas.

- Al reconocimiento de que las células hipóxicas eran abundantes y eran 2 ó 3 veces más sensibles a la radiación.

III.2.C.a.- Sensibilizadores.

La radiación mata células primariamente a través de la deposición de energía en el DNA y moléculas de proteínas asociadas, las cuales enmascaran el material cromotínico de las células de mamíferos. Los fotones, la fuente de radiación primaria utilizada en la radioterapia clínica, interaccionan con el tejido para producir electrones acelerados los cuales depositan su energía como pares de iones. Dichos pares de iones pueden ser creados en una molécula biológica, como el DNA, o en el abundante agua celular. Dichos eventos iniciales se conocen como el efecto directo y el indirecto; los efectos

indirectos, medidos a través de agua, dan razón para más de la mitad de la deposición de energía, y resulta en la formación de hidroxilo y radicales libres, hidrógeno y electrones hidratados. Dichas especies entonces interactúan, retornando a la situación normal, o pueden interactuar con moléculas biológicamente importantes, como el DNA, para causar rompimientos secundarios en dicha sustancia, llevando el efecto indirecto. Algunos radicales pueden ser formados en el DNA por sí mismos, llevando a el rompimiento (efecto directo). Las lesiones provocadas en el DNA, que lleven a muerte celular, resultan de rompimientos simple y de doble trenzado. Parece ser que la lesión letal es un rompimiento de DNA de doble trenzado no reparado, que lleva a una descomposición o no unión cromosómica. Esta lesión entonces lleva a la pérdida de la información genética vital después de muchas divisiones celulares y la subsecuente pérdida de la integridad reproductiva de las células.

Después de los eventos radioquímicos iniciales, la molécula celular blanca, contiene especies de radicales libres, tanto hidroxilo o hidrógeno, o un electrón externo no pareado. Este estado está altamente excitado con un tiempo de vida corto. Dicho estado puede ser preparado por reducción, a través de la presencia de una especie de radical reductor, como el sulfhídrico, amina y otros grupos, o puede ser fijado por oxidación, a través de la reacción con el oxígeno, o compuestos de afinidad electrónica por la formación aducto o transferencia de electrón. La presencia de oxígeno o de otros compuestos de afinidad electrónica, permite que la radiosensibilidad celular sea incrementada grandemente.

Tiempo después del reconocimiento de que la hipoxia provocaba una radioresistencia incrementada, fué postulado que la hipoxia podría dar razón de la dificultad en el control de grandes tumores por medio de radioterapia. Basados en lo anterior, se iniciaron estudios de la administración de oxígeno hiperbárico. Dichos estudios involucraron la presurización de pacientes a unas 3 ó 4 atmósferas durante un lapso de 30 a

40 minutos previamente a la irradiación en la cámara. En muchos casos puede ser demostrado que el contenido de oxígeno en las zonas hipóxicas de los tumores fué incrementada y que en algunos tumores de animales ésto llevó a una reducción marcada en la dosis de radiación requerida para control. Por otra parte, muchos tumores en animales no fueron sensibilizados por el oxígeno a alta presión, probablemente debido a respuestas psicológicas del animal a la exposición a altas presiones.

Desarrollo de Sensibilizadores de Células Hipóxicas.

Un sensibilizador de células hipóxicas exitoso debería cumplir con los siguientes criterios:

- 1) Afinidad electrónica alta.
- 2) Ausencia de toxicidad para las células aereadas en concentraciones que muestren alta sensibilización a la radiación por parte de las células hipóxicas.
- 3) Habilidad para sensibilizar células de mamíferos bajo condiciones de hipoxia in vitro.
- 4) Habilidad para alcanzar concentraciones farmacológicas a través del cuerpo, con una vida media lo suficientemente larga para permitir la penetración del tumor.
- 5) Lipofilia suficiente para permitir la completa penetración del tumor.
- 6) Ausencia de total citotoxicidad animal a concentraciones suficientes para causar una sensibilización tumoral suficiente.
- 7) Ausencia de variación del ciclo celular, en la efectividad.
- 8) Sensibilización con fracciones pequeñas diariamente.

Dos compuestos cumplen con dichos criterios, el 5-nitroimidazol y el 2-nitroimidazol, que son excelentes sensibilizadores de células hipóxicas. Los sensibilizadores de células han demostrado cierta citotoxicidad significativa después de la exposición a una concentración de 5 mol. de misoimidazol

por 2 horas, que puede iniciar una muerte celular significativa. Las exposiciones prolongadas producen entonces una muerte exponencial. Ha sido demostrado en varios sistemas in vivo, que causan la muerte de células tumorales en el compartimiento hipóxico. Se ha supuesto que un metabolito tóxico se produce en las células hipóxicas durante su exposición al misoimidazol. Este metabolito no es producido durante la exposición de células aerobias al misoimidazol, y parece difundible a las células aerobias adyacentes.

Las exposiciones crónicas al misoimidazol, no solo sensibiliza las células a la radiación, también las sensibiliza a la hipertermia y agentes alquilantes.

III.2.C.b.- Protectores.

Al igual que los sensibilizadores de células hipóxicas, es en los eventos radioquímicos iniciales en donde se encuentre la aplicación potencial de los radioprotectores. Los radicales formados por la molécula blanco, con toda probabilidad el DNA y proteínas asociadas, pueden ser reparados por reducción, más que fijados por oxidación. Casi todas las células contienen compuestos sulfhidrilos en las fracciones no proteicas y éstos compuestos participan en algunas actividades protectoras. La adición de compuestos sulfhidrilos por vía exógena puede proteger significativamente células aerobias, con poco efecto en células hipóxicas. La adición de compuestos sulfhidrilos al medio intracelular puede proteger las células oxigenadas en un grado más alto que a las células hipóxicas, al igual que los compuestos de afinidad electrónica sensibilizan células hipóxicas pero no células aerobias.

El compuesto WR2721 parece ser el más eficaz en términos de su proporción terapéutica en la que muestra protección significativa en dosis muy por debajo de su máximo nivel tolerado. Además la relación entre la dosis y el factor de reducción de dosis no es lineal, con incrementos más excesivos en la protección que ocurre a bajas concentraciones.

El uso de un compuesto protector en oncología clínica sólo puede ser predicada sobre la presencia de un efecto diferencial sobre el tejido normal y el tejido tumoral. Si el tejido normal puede ser protegido en contra de la radiación, entonces las dosis de radiación total puede ser incrementada produciendo muerte de células tumorales aumentada sin incremento del precio en el daño de tejido normal. El WR2721, en contraste con la cisteamino parece causar protección diferencial de tejido normal en términos de reacción cutánea, como lo comparada a la respuesta tumoral. El WR2721 parece activamente concentrado por un proceso de difusión facilitada en tejidos normales, mientras que alcanza lentamente concentraciones incrementadas durante horas en el tumor. Así en un período de 30 a 60 minutos después de una inyección intravenosa o intraperitoneal, las concentraciones pueden ser mucho más altas en los tejidos normales que en el tumor. Este efecto farmacológico puede entonces ser agregado a aquél de la disminución de la protección en células hipóxicas, llevando a la conclusión de que una radioprotección diferencial muy significativa podría ocurrir. Ha sido demostrado que el WR2721 debe ser desfosforilado para ser activado como un protector. En el suero, es rápidamente absorbido por los tejidos normales o confinado a proteínas séricas. El compuesto que entra a las células es desfosforilado y activado. No existe evidencia sistémica de que la activación ocurre a una extensión mucho menor en el tumor que en el tejido normal, y se piensa que una actividad de membrana puede excluir la droga del tumor poco después de la inyección, mientras que permite que llegue a los tejidos normales para protegerlos.

Capacidad de Protección observada en Tejidos Normales.

El sistema nervioso central no es protegido ya que la droga no alcanza concentraciones significativas en éste órgano debido a su baja lipofiliidad. Por otra parte, se han visto buenas concentraciones en pulmón y riñones, mientras que fac-

tores de reducción de dosis bastante bajas, han sido observadas. Esto puede estar relacionado a la localización de drogas dentro de las células o células específicas dentro del tejido en esos órganos, llevando a un ingreso total alto con un bajo ingreso en las células determinando el daño tisular.

A partir de estudios en animales puede ser concluido que el WR2721 puede mostrar protección significativa en la médula ósea, piel, intestinos. La protección del hígado y a una menor extensión, los riñones es también evidente. Este compuesto podría parecer de utilidad potencial en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y el tratamiento de malignidades abdominales, al igual que con la radiación de medio cuerpo y cuerpo entero en donde la protección significativa de la médula ósea puede ser importante.

Parece ser que ciertas sustancias que contienen sulfhidrilo podrían proteger contra el efecto de agentes alquilantes. Esto todavía está en investigación.

III.2.D.- FOTSENSIBILIZADORES. 10,49

La terapia de fotoradiación (PRT) describe el uso de drogas fotosensibilizantes para el tratamiento de tumores malignos. Un fotosensibilizador puede ser considerado como un material capaz de provocar reacciones lúminoinducidas en moléculas que absorben la luz.

Un fotosensibilizador ideal para el tratamiento de la enfermedad maligna podría ser uno que:

- No tenga toxicidad sistémica.
- Sea absorbido y retenido por el tejido maligno.
- Se absorbe y sea efectivo en destruir, el tejido maligno a longitudes de onda absorbidas por tejido normal.

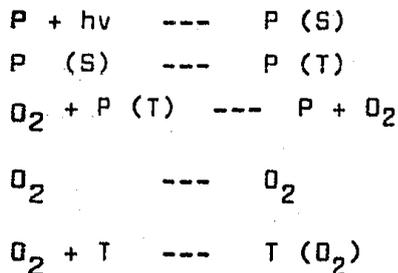
Desarrollo.

Ya que, la Hematoporfirina derivativa ha demostrado ser efectiva como fotosensibilizador en contra de tumores malignos, consideraremos el mecanismo de acción de la misma.

En la etapa en que se encuentra actualmente el uso de la Hpd, es necesario establecer que los mecanismos moleculares específicos no son del todo conocidos. Los aspectos totales están justamente complicados y relacionados con la farmacocinética de la droga por sí misma, los diversos eventos químicos obtenidos cuando la droga es fotoactivada en el tejido y con la respuesta biológica de varios tejidos a dichos eventos.

Muchas han sido las investigaciones que se han realizado acerca de la fluorescencia tumoral específica que sigue a la administración de la Hpd, y hay que tener bien clara la importancia de intentar la extensión y el mecanismo de dicha acción.

El agente citotóxico aparentemente responsable para la destrucción celular es la formación de oxígeno simple por la transferencia de energía de la porfirina excitada:



en donde P representa a la porfirina, P (S) y P (T) represente la porfirina excitada en estados simple y triple, O₂ represente el oxígeno simple, T represente el blanco celular, y T (O₂) indice el blanco oxidado. La evidencia para éste mecanismo es la protección contra la luz de las células en cultivo conteniendo tanto Hpd e isobenzofuran un captador de oxígeno de la atmósfera sobre cultivos celulares previene la destrucción debida a Hpd más luz y flujo sanguíneo.

Mientras el o los blancos celulares que dirigen la destrucción de células no es conocido, parece ser que la membrana celular juega un papel importante. Kessel ha demostrado que muchas porfirinas en cultivo celular pueden causar una inhibición fotoactivada de las propiedades de transporte de la membrana. Los experimentos preliminares indican que la ruptura de la hilera de DNA también ocurre debido al Hpd fotoactivado. La Hpd se distribuye a través de la célula como sigue: 60 a 70% en la fracción soluble del citoplasma; 13 a 15% en la fracción mitocondrial; 7 a 13% en microsomas; y 4 a 9% en el núcleo.

Aplicatividad future de la Fotorradiación (PRT) en la Terapie del Cáncer.

La PRT aún tiene que ser probada como tratamiento de la enfermedad maligna. Muchos tumores sólidos responden al tratamiento y han sido demostrados necrosis con erradicación de algunas lesiones, aunque los resultados son a corto plazo y los métodos primitivos. La PRT puede ser utilizada seguramente en áreas previamente radiadas.

De la PRT se sabe que es un método que puede erradicar tumores, pero la manera en que lo hace permanece aún incierta.

La tecnología actual con laser y fibras ópticas hacen factible dar intensidades de luz altas a casi cualquier sitio en el cuerpo a través de agujas, endoscopios, o en cirugía. Esto permitirá a la PRT ser usada en tumores malignos que no responden a las modalidades de tratamiento actual.

La PRT es un tratamiento local, parecería deseable usarlo en combinación con tratamientos sistémicos o con radiación ionizante o hipertermia.

III.3.- Quimioterapia. 10,49

El gran desarrollo que se ha obtenido en la última década en el campo de la investigación, ha permitido la obtención de nuevos agentes neoplásicos, cada vez más potentes. Específicamente, el desarrollo de la biología molecular y celular, han brindado una mejor comprensión de los mecanismos de división celular, la inmunología tumoral y factores que intervienen en la carcinogénesis química y viral.

Los agentes antineoplásicos tienen la finalidad de suprimir el crecimiento y diseminación de las células malignas. Como es sabido, la cirugía y la radioterapia constituyen en general las formas primarias de tratamiento del cáncer, aunque se dispone en la actualidad de por lo menos 36 fármacos eficaces para disminuir la mortalidad en diversos tipos de neoplasias. Actualmente se aconseja la quimioterapia anticancerosa combinada, tomando en cuenta el modo de acción de los diversos agentes, su sinergismo y la fase del ciclo celular sobre la que actúan.

Recordemos las distintas fases del ciclo celular: Fase G_1 (18) hrs. tiene lugar antes de la síntesis de DNA, la S (20) hrs. que incluye el proceso necesario para dicha síntesis, la G_2 (3) hrs. que corresponde a la síntesis de RNA y proteínas, y la M más corta, que corresponde al proceso de la mitosis.

De acuerdo con las fases del ciclo celular existen fármacos que actúan de manera selectiva sobre las células en proliferación. Estos fármacos tienen utilidad en las leucemias y en otros tumores de crecimiento rápido. Además, existen los fármacos no específicos de ciclo celular, que actúan habitualmente combinándose con el DNA. Dichos fármacos se utilizan en el tratamiento de tumores sólidos.

Los factores que afectan la decisión de los fármacos a utilizar son :

- 1) Sensibilidad general del tumor hacia la quimioterapia

- 2) Sensibilidad específica de un tumor individual hacia agentes particulares.
- 3) El desarrollo de la respuesta y proceso clínico en comparación a niveles de toxicidad serie.
- 4) La manera en que se aplicará la quimioterapia, ya sea como terapia única o combinada con otras terapias. ¹⁰

La experimentación ha llevado a los terapeutas del cáncer, a la elección de drogas antineoplásicas, entre las que encontramos agentes citotóxicos como: ^{10,27}

- 1) ANTIMETABOLITOS, que interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos, entre estos:
 - Metotrexato
 - Citarabina
 - 5-Fluorouracil
 - Procarbazine, etc.
- 2) AGENTES ALQUILANTES, con grupos alquilos altamente reactivos, estos dañan el DNA entrelazando las dos porciones en la doble hélice, previniendo su replicación, entre ellos tenemos:
 - Ciclofosfamida
 - Melfolan
 - Clorambucil
 - Cis-platino, etc.
- 3) AGENTES ANTIBIOTICOS-ANTITUMORALES, los que se unen selectivamente al DNA produciendo complejos que bloquean la formación del RNA dependiente del DNA, entre estos tenemos:
 - Doxorubicina
 - Rubidomicina
 - Bleomicina
 - Actinomicina, etc.
- 4) INHIBIDORES MITOTICOS, vinca alcaloides, vincristine, vinblastine y los derivados semisintéticos de epipodoloxina, todos los cuales detienen el proceso de metafase por su acción contra los microtúbulos del ester mitótico.
- 5) GRUPO MISCELANEO, entre los que se encuentran; hormonas que inhiben algunos cánceres originados en órga-

nos en los que la acción supresora controle los procesos de maduración así tenemos a la progesterona, androgenos, etc. ¹⁰ - enzimas como la L-asparaginasa, que provoca el agotamiento de la asparagina, esencial para la síntesis de proteínas de algunas células cancerosas.

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de tumores de cavidad oral es poco claro todavía; pero parece tener efectividad en algunos cánceres, se mencionarán algunos fármacos utilizados.

ANTIMETABOLITOS.

- Metotrexato.- Util en el tratamiento de micosis fungoide, carcinoma de lengua y faringe, etc.
- 5-Fluorouracil.- Tipos de carcinoma avanzado, áreas orofaríngeas, queratosis premalignas, carcinoma múltiple superficial de células basales, etc.

AGENTES ALQUILANTES.

- Ciclofosfamida.- En carcinomas avanzados, linfomas, efectivo en linfoma de Burkitt, etc.
- Clorambucil.- Utilizado en mieloma múltiple, linfomas malignos, tumores sólidos, etc.

AGENTES ANTIBIOTICOS-ANTITUMORALES.

- Doxorubicina.- Linfomas malignos, diversos tumores sólidos, sarcomas incluyendo los osteógenos y los de tejidos blandos, etc.
- Bleomicina.- Como tratamiento paliativo de carcinomas de células planas de cabeza y cuello, linfomas, etc.

COMBINACION ADRIAMICINA/CIS-PLATINO/CICLOFOSFAMIDA
QUIMIOTERAPIA PARA CARCINOMA AVANZADO DE GLANDULA PAROTIDA.

Alberts, D.S:

Manning, M.R; et al.

Existe poca información acerca de la quimioterapia del cáncer avanzado y recurrente de glándulas salivales. Debido a su baja incidencia, y a el alto índice de saneamiento con cirugía primaria, sólo han sido pequeños series de pacientes, en cuya quimioterapia anticancerosa, en combinación o sencilla, ha sido utilizada.

Rentschler y colaboradores, han reportado las series más grandes de pacientes con cánceres de glándulas salivales, tratados con quimioterapia.

Debido a que la Adriamicina y los agentes alquilantes tienen cierta actividad en el tratamiento de glándulas salivales, y a que el Cis-platino es una droga útil en el tratamiento de cánceres de células escamosas de cabeza y cuello, se eligieron como una terapia combinada, para pacientes con cánceres avanzados y recurrentes de glándula parótida.

Elección del paciente.

Pacientes con biopsia comprobada de cáncer de glándula parótida, avanzado o recurrente. Los pacientes que recibieron previo tratamiento con Adriamicina, Ciclofosfamida o Cis-platino, no fueron elegibles. Los pacientes deberían tener enfermedad metastásica clínicamente, demostrada tanto física como radiológicamente. Los pacientes presentarían en el suero 50 ml/min de Creatinina antes del comienzo del estudio. No fueron elegibles los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa o arritmias severas.

Los pacientes fueron evaluados, antes del inicio de la terapia, por exámenes hemetológicos normales, química sanguínea, radiografías de tórax y estudios radiográficos de huesos, radionúcleo óseo y gammografías del hígado.

Tratamiento.

Los pacientes fueron tratados con:

- Adriamicina $30\text{mg}/\text{m}^2$ el 1er. día.
- Cis-platino $50\text{mg}/\text{m}^2$ el 1er. día (con 40g de manitol en un litro de solución salina a $1\text{ mg}/\text{min}$).
- Ciclofosfemida $200\text{ mg}/\text{m}^2$ diariamente durante 4 días por vía oral del 3o. al 6o. día.

Lo anterior se repitió en intervalos de cada 3 semanas, si la cantidad de neutrófilos era mayor o igual a $1,500/\text{mm}^3$ y la de plaquetas era mayor o igual a $100,000/\text{mm}^3$.

La terapia se terminaba si existía evidencia de progresión del tumor al final del curso de 2 terapias. A los pacientes que mostraron remisión parcial después de los dos terapias, se les continuó con una terapia con dosis total de $550\text{ mg}/\text{m}^2$ de Adriamicina, al punto de que se omitiera de la terapia combinada.

El Cis-platino fué excluido temporalmente de un curso terapéutico, si la creatinina sérica aumentaba más de 1.5 mg/dl, en el tratamiento diario. Se volvió a reinstaurar una vez que la creatinina sérica bajaba de los 1.5 mg/dl.

A los pacientes que no toleraron por vía oral la Ciclofosfemida se les administró en dosis intravenosa en los primeros días de los cursos siguientes.

Criterio de Respuesta.

Remisión Completa.- Si existía desaparición total de la dimensión del tumor, en un mes.

Remisión Parcial .- Si tenían una pequeña disminución en el tamaño del tumor de un 50%, en un mes.

Mejoría .- Si la medida del tumor disminuía de un 25% a un 49% como respuesta a la terapia.

Resultados.

De los 5 pacientes tratados, 2 alcanzaron remisión completa y 3 remisión parcial.

Los 2 pacientes que tuvieron la desaparición de todos los masas tumorales en la región original y primaria del cáncer de la glándula parótida, dentro de los 3 cursos de la terapia. Un paciente experimentó reincidencia en la parte posterior del ojo y órbita derecha. El otro paciente, mostro una completa remisión del tumor que circundaba el oído izquierdo. En ambos pacientes hubo completa remisión.

De los 3 pacientes con remisión parcial, uno experimentó desaparición completa del dolor, óseo y gran disminución (50%) en el tamaño de los nódulos tumorales subcutáneos. El 2o. paciente mostro una casi completa desaparición de la masa tumoral de la glándula parótida izquierda, así como del dolor óseo. Este paciente experimentó reincidencia con una carcinomatosis progresiva meningeal. El último paciente, tuvo una remisión parcial de 6 meses, con desaparición completa del cáncer de glándula parótida izquierda y una reducción en un 60% en el tamaño del nódulo cervical linfoidal.

Desafortunadamente, la duración de la remisión completa, fué solamente de 5 meses en 2 pacientes, la duración media de la remisión parcial fué de 6 meses. Como se aprecia, la terapia no tiene capacidad de una prolongada duración de sobrevivencia.

Siguiendo a cirugía y/o radioterapia de cáncer primario, una prueba clínica debe abarcar de 6 a 12 cursos de quimioterapia con Adriamicina/Cis-platino/Ciclofosfemida, para erradicar focos o daño residual.

Por los resultados obtenidos, el autor concluye que puede que exista un sinergismo terapéutico entre la Adriamicina, Cis-platino y la Ciclofosfemida.

Excepto por náuseas severas y vómitos en el primer día de la terapia, la terapia combinada, fué bien tolerada. No

hubo leucopenia o trombocitopenia significativas, ni siquiera
casos de disfunción renal moderada, ni neuropatías.¹

III.4.- Inmunoterapia. 10,49

Lo que se considera por algunos investigadores como una prometedora terapia para la cura del Cáncer. Debido a las acciones restringidas de las terapias anteriormente mencionadas, la inmunoterapia está gozando de la atención de muchos investigadores. Las respuestas inmunes requieren de un número de componentes que incluyen diferentes tipos de células y un conjunto de factores que pueden o no interactuar los unos con los otros. ²⁵

Se cree que las células tumorales poseen antígenos de membrana llamados, antígenos asociados a tumores, los cuales difieren de las células normales del paciente. Probar que los antígenos son específicos de tumor en estos casos es extremadamente difícil, pero son encontrados en células tumorales y no así en células normales.

Busch y Coley reportaron que las infecciones pueden causar necrosis de tumores humanos.

La Hipótesis de vigilancia propone que el sistema inmune es capaz de controlar la malignidad cuando sólo un número pequeño de células malignas está presente. El sistema inmune puede también influir en el crecimiento de célula maligna en cierto momento cuando el tumor está clínicamente aparente y por lo tanto consiste de millones o billones de células.

La inmunoterapia clínica ha intentado explotar los atributos tanto específicos como inespecíficos del sistema inmune para destruir células malignas. Los intentos para desarrollar reacciones inmunes antitumorales específicas están basados en la suposición de que la membrana de la célula maligna contiene antígenos que distingue a las células normales. No hay evidencia concluyente de que los tumores humanos, en el tiempo en que ellos se vuelven clínicamente aparentes, contienen antígenos de superficie que pueden ser reconocidos por el sistema inmune de pacientes con tumor, ni hay evidencia de que el sistema inmune desarrolle, o puede ser indu-

cido a desarrollar, una respuesta inmune efectiva en contra de algunos tumores.

Hay un número de caminos de respuesta inmune y efectores mecánicos que pueden ser de relevancia para la inmunoterapia. Uno de los más altamente específicos de ellos es la generación de anticuerpos dirigidos en contra de los antígenos de la célula maligna.

La Citotoxicidad mediada por Células Dependientes de Anticuerpos (CCDA) es un mecanismo alternativo por el cual un anticuerpo específico puede mediar efectos antitumorales. Las células efectoras en la CCDA son las células con presencia de receptor Fc las cuales han sido, en varias circunstancias, caracterizadas como macrófagos (o monocitos), o como linfocitos nulos (NiT, NiB). La especificidad de la destrucción de la CCDA es enteramente determinada por el anticuerpo y no refleja o requiere ninguna especificidad antigénica de la célula efectora implicada. Así un anticuerpo antitumoral puede cubrir las células tumorales específicamente y sensibilizarlas a la destrucción no-específica por células efectoras de CCDA.

Otro mecanismo altamente específico para destruir células tumorales incluye linfocitos timo-dependientes (T). Los linfocitos T Citotóxicos (LTC) activos in vitro fueron caracterizados inicialmente en sistemas específicos para antígenos de trasplantes mayores, y en esa situación han sido de utilidad en el modelo in vitro de rechazo de aloinjerto. Verdaderamente, ha sido demostrado que los células T supresoras pueden inhibir in vivo un rechazo tumoral de una manera altamente específica del antígeno.

Las implicaciones terapéuticas de los efectos supresores están divididas tanto en la eliminación selectiva de los supresores existentes o en la inducción de las células supresoras por la intervención del sistema inmune y pueden ser consideradas como consecuencias potenciales de la Inmunoterapia. Otras formas de supresión pueden ser mediadas por anticuerpos específicos tumorales. Los anticuerpos por sí solos o en complejos

antígeno-anticuerpo parecen actuar interfiriendo los mecanismos inmunes antitumorales y esos efectos bloqueadores o realizadores pueden ser reversibles mediante la remoción de los anticuerpos o dichos complejos Ag-Ac.

Alguna inmunosupresión plena puede ser esperada e comprometer la resistencia total del huésped, incluyendo tanto respuestas efectoras, específicas o inespecíficas e determinen - tests asociados al tumor, y muchos de los agentes relacionados no tumorales usados en inmunoterapia tienen el efecto de al menos corregir parcialmente esa supresión.

La multiplicidad de mecanismos efectoras antitumorales no específicos y antígenos específicos, al igual que la complejidad de eventos reguladores los cuales modulan esos efectos, tienen implicaciones para la inmunoterapia tumoral. La inmunoterapia puede ser diseñada para activar algunos de los tantos mecanismos efectoras. Una terapia inmunológica o farmacológica dirigida a la eliminación de células supresoras específicas o inespecíficas puede, sin embargo, tener un efecto sobre la respuesta final, idéntico a aquella lograda por inmunización específica o estimulación adyuvante.

La respuesta inmune potencial del huésped a la malignidad es así extremadamente compleja. Esta complejidad tanto de mecanismos efectoras y reguladores sugiere un gran número de intervenciones potenciales inmunoterapéuticas pero también incrementa la dificultad en la predicción del efecto neto de algunas intervenciones.

AGENTES INMUNOTERAPEUTICOS.²⁵

Muchos agentes han sido estudiados en humanos en un intento para desarrollar materiales inmunoterapéuticos efectivos. Cierta información de experimentos en animales es de gran ayuda en la identificación de materiales para probar en humanos. Teniendo seleccionado un agente, sin embargo, es imposible diseñar los formas de tratamiento sobre otros campos que no sean empíricos. Al contrario de la quimioterapia o de la re -

dioterapia, en donde la dosis máxima tolerable provee un punto de partida para el diseño del tratamiento, la dosis máxima tolerable de un agente que actúa sobre el sistema inmune puede suprimir algunas de las funciones inmunes mientras se estimulan otras, y, como ya ha sido mencionado, la importancia de varias de las funciones en el control de células malignas humanas no es conocido.

BCG, Derivados de BCG y Derivados de Nocardia.

El Báculo Calmette Guérin (BCG) mostró ser un estimulante potente del sistema retículoendotelial y desde que la estimulación de éste sistema fué asociado con la prevención del crecimiento tumoral, la BCG fué apreciada por su actividad antitumoral en animales.

El residuo de extracción de Metanol (MER) de BCG fenolizado mostró que estimula el sistema inmune e inhibe el crecimiento tumoral.

OK-432.

En experimentos en animales se ha notado que el estreptococo hemolítico tiene efectos anticancerosos y que los efectos pueden ser incrementados tratando la bacteria con penicilina e incubandola a 45°C. El OK-432 es la forma liofilizada de ésta preparación y ha sido estudiado extensivamente en animales en donde parece que incrementa la activación de macrófagos y linfocitos T e induce la producción de interferón. Los efectos sobre el sistema inmune humano también han sido reportados siguiendo las inyecciones intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal e intratumoral.

Bestatin.

El Bestatin es un inhibidor competitivo de las enzimas amino-peptidasas, y es purificado de cultivos filtrados de Streptomyces olivoreticuli. Este material incrementa los res

puestas inmunes humoral y celular en animales y parece retardar el crecimiento tumoral. La droga incrementa la actividad celular NK y mejora la hipersensibilidad retardada sin causar alguna toxicidad significativa.

Interferon.

El interferón se refiere a una familia de glicoproteínas sintetizadas por muchos tipos de células animales. Los interferones son definidos biológicamente por su habilidad para inhibir la replicación viral intracelular. Este es discutido como un agente inmunoterapéutico debido a que aumenta la actividad citotóxica del linfocito in vitro e in vivo, e incrementa la actividad de los macrófagos. También tiene efectos antitumorales y se especula que los efectos antitumorales son mediados por lo menos en parte a través del sistema inmune.

RNA Inmune.

Los experimentos sugieren que el "RNA Inmune" de los tejidos linfoides de animales inmunizados en contra del cáncer puede, cuando es incubado in vitro con células linfoides de animales de otras especies, transferir inmunidad tumoral específica que es demostrable cuando éstos linfocitos son inyectados a recipientes no inmunizados.

El RNA Inmune ha sido extraído de tejidos linfoides de especies no humanas que han sido inmunizadas con tumores humanos; el RNA fue entonces inyectado a pacientes con cáncer, y no fueron reportados toxicidad ni regresiones objetivas. El RNA también ha sido extraído de tejidos de cerdos de Guinea inmunizados en contra del carcinoma humano de células renales.

Levamisol.

El levamisol incrementa la fagocitosis, estimula la transformación linfoblástica e incrementa las reacciones de hipersensibilidad retardada, primeramente en circunstancias en

donde esas funciones estén deprimidas. El Levamisol sin embargo, no parece afectar directamente el crecimiento tumoral in vitro.

El número de variables potenciales en la interacción Terapie-tumor-huésped es muy grande y la probabilidad de desarrollar un tratamiento efectivo empíricamente es, por lo tanto, correspondientemente pequeño. Se requiere de información adicional concerniente a los antígenos de superficie de células tumorales, interacciones de la célula tumoral y el sistema inmune, y la regulación y control de las funciones del sistema inmune antes de que juicios racionales puedan ser hechos sobre la probabilidad de que la Immunoterapia pueda ser de valor en el tratamiento sistémico del cáncer.

III.5.- Terapia Combinada. 10,45,49

Los principios para la terapia combinada se basan en las características de efectividad de cada una de las terapias antes mencionadas. La quimioterapia tiene la ventaja de alcanzar sitios no accesibles a la radioterapia y además detiene la micrometástasis. La cirugía extirpa grandes masas de tumor lo que no es posible con la radioterapia o quimioterapia. Pero desafortunadamente cada una de las terapias tiene sus límites de toxicidad al combinarse con las otras, por lo que es necesario un cuidadoso planeamiento de la terapia a seguir.

Como medida general la quimioterapia es utilizada para detener las micrometástasis, la radiación para eliminar la infección regional y la cirugía para eliminar la mayor parte del tumor.

III.5.A.- Terapia de Radiación Intraoperativa.

La radioterapia intraoperativa (IOR) es el tratamiento de un tumor, expuesto quirúrgicamente, con rayos X durante una operación.

La IOR se originó hace 40 años en E.U. y Alemania, pero el interés actual en la IOR puede ser acreditado al trabajo de ABC en la Universidad de Kyoto en Japón y el trabajo de la Universidad Howard en Washington, D.C.

La explicación básica para la IOR es la observación bien establecida de que a dosis altas, siempre que sean toleradas, resulten en un mejor control tumoral y que la IOR permite la liberación más segura de altas dosis, que en otras técnicas radioterapéuticas.

La liberación de una dosis alta con IOR es posible por dos razones:

- 1) La primera razón es que en la IOR, muchos órganos altamente radiosensitivos, algunos como la piel, los intestinos y los pulmones pueden ser puestos mecánicamente fuera de la radiación.

2) La segunda es la posibilidad de limitar la radiación de una manera más precisa al área tumoral que con un pequeño rayo o con la terapia rotacional externa o que con implantes intersticiales.

Con dichas técnicas, la considerable radiación fuera del área blanco es inevitable.

La limitación estricta del efecto de la radiación en el área tumoral puede proveer un beneficio especial para el tratamiento de tumores pediátricos como Tumor de Wilms, neuroblastoma y el rabdiomiosarcoma embrionario. Se puede evitar casi por completo los huesos, lo cual puede prevenir deteniendo el crecimiento óseo y la depresión de la médula ósea.

Otro ventaja de la IOR sobre otras técnicas radioterapéuticas es la visualización directa del tumor y el fácil enfoque del rayo, esto es en comparación con la terapia externa con campos múltiples pequeños o con las técnicas rotacionales. Aún con los tomogramas axiales transversos y técnicas computarizadas, la radiación no puede ser limitada con la misma facilidad, eficiencia y certeza al área del tumor como con la IOR. En resumen, la probabilidad de una "fallo geográfico" es mucho más alta en la terapia de Rayo Externo, que en la IOR.

Compara con los implantes intersticiales, existen, dos ventajas de la IOR:

1) Mayor posibilidad de tratar áreas de nódulos linfáticos. Esto es difícil de hacer con los implantes debido a que las áreas son grandes, y no hay tejido suficiente para implantar, y los órganos normales algunos como los intestinos pueden recibir radiación excesiva, debido a que ellos vienen a estar directamente en el sitio implantado.

2) Ausencia de problemas de protección a la radiación después del tratamiento con IOR. Con los implantes intersticiales, la radiación pesada hace necesario la precaución aún cuando la actividad implantada es baja.

Ventajas adicionales de la IOR sobre las otras técnicas recae en la posibilidad de aplicar maniobras radioprotectoras

o radiosensitivas.

La principal desventaja de la IOR es la falta de fraccionación. Mientras que la fraccionación de radioterapia tiene diversas ventajas prácticas y biológicas, parece completamente posible, que la mejor distribución especial de la IOR pudiera compensarlo. Además, es posible combinar la IOR con la Terapia de Rayo Externo accionada y de éste manera obtener los beneficios de la fraccionación, en éste caso de combinación, la IOR puede ser esencialmente una "Terapia Amplificadora".

En nuestro medio de IOR, la cirugía y la radioterapia son realizadas en el mismo cuarto. Se utiliza anestesia general en todos los pacientes. Son colocados en una mesa de operaciones estándar. Las mesas de operaciones son un poco más difíciles de colocar en posición para la IOR que los sillones especiales para la radioterapia pero más flexibles. También se adoptan a la posición de Trendelenburg, que es esencialmente necesario en emergencias. La técnica quirúrgica para la IOR es básicamente la misma que se utiliza en otras operaciones. En los casos en que es necesario, los órganos radiosensitivos pueden ser movilizados lo suficiente para ponerlo fuera de la radiación. Después de la confirmación histológica de malignidad por sección congelada el tumor es excidido tanto como sea posible. El tamaño y forma de los colimadores o aplicadores de tratamiento son seleccionados para dar el margen de 1 ó 2 cm. de tejido aparentemente normal. La energía óptima de electrones es determinada por la profundidad de la invasión tumoral. Se dan generalmente dosis sencillas de 1000 rads a 3000 rads, calculadas para la dosis media de 90%.

Durante la irradiación que dura de 2 a 6 minutos, todo el personal desaloja el cuarto de tratamiento. Los signos vitales, incluyendo el EKG, pulso y respiración, son observados por televisión y por un osciloscopio multiconal desde el cuarto de control. Durante la IOR el equipo quirúrgico puede examinar de nuevo y está listo para iniciar el cierre tan pron -

to como es completado la IOR. Siguiendo la irradiación, clips de plata son colocados, lo cual ayuda en el control postoperativo de la contracción tumoral. También son útiles para conocer la dirección correcta del rayo para la irradiación postoperativa. Los procedimientos quirúrgicos son entonces completados, y el paciente es llevado al cuarto de recuperación en donde un cuidado postoperativo estándar es iniciado. No es necesario ninguna medida de precaución después de la IOR.

Aunque la experiencia clínica no es la suficiente para determinar el valor de la IOR en el manejo del cáncer, parece ser seguro que ocupará un lugar importante en el armamentario en contra del cáncer.

III.5.8.- Hipertermia. 10,49

La razón que indujo al estudio de éste método, está basada en casos bien documentados de remisiones quienes tuvieron episodios de fiebres altas. Algunos resultados han llevado a intentar utilizar infecciones intencionales u otros pirógenos para la inducción de fiebres altas en pacientes con carcinomas.

Hay alguna evidencia controversial, de que el proceso de transformación maligna puede ser invariablemente acompañada por algún nivel de sensibilización al calor. Aquí existe evidencia clara de que el medio en el interior de algunos tumores, caracterizado por su pH bajo, oxígeno y disponibilidad de nutrientes bajos, provoca que las células se vuelven mucho más rápidamente inactivadas por temperaturas en exceso de cerca de 42°C, que las células en tejido normal. El calor acentúa los efectos de la irradiación y de muchos agentes quimioterapéuticos por diversos mecanismos.

La termotolerancia puede ser inducida in vivo, tanto en tumores y en tejido normal; los valores de pH más bajos que 7.0, provocan que las células se vuelven muy sensibles al calor, el pH bajo parece retardar o eliminar el desarrollo de tolerancia térmica. La privación metabólica sensibiliza las células al calor, como lo hace la hipoxia crónica. Sin embargo, las células hechas agudamente hipóxicas responden de la misma manera como lo hacen las células bien oxigenadas.

La prueba directa por un experimento de 2 fracciones con células mantenidas a temperatura elevada entre las exposiciones roentgenográficas verificaron éstas hipótesis. A temperaturas altas, la respuesta a la radiación es modificada, aún sin embargo la irradiación puede estar a proporción de dosis alta. La sensibilización es máxima si la radiación es llevada a cabo durante el período térmico. Sin embargo, el calentar inmediatamente antes o después de la radiación aún produce potenciación considerable. Las temperaturas elevadas pueden

modificar o eliminar la recuperación del daño potencialmente letal.

Hipertermia de Cuerpo Entero.

Se reportan un número regular de respuestas objetivas al tratamiento con la hipertermia de cuerpo entero, muchos de ellas parecen ser de corta duración. Los regímenes de tratamiento típico consistieron de que por lo menos 2 horas a una temperatura de 41.5°C. a 42°C.

La quimioterapia con 5-FU, DTIC, y ciclofosfomida parece que incrementa las proporciones de respuestas objetivas. (59% versus 52%), gran número de pacientes fueron necesarios para una significancia estadística. Los análisis de datos bioquímicos y hematológicos indicaron que para las tres drogas empleadas en el estudio, ningún incremento en la toxicidad fue observado para las modalidades combinadas sobre aquéllas vistas con el calor sólo.

Hipertermia Localizada o Regional.

La hipertermia localizada utiliza temperaturas altas (tal vez 45°C. o aún más altas) pueden ser deseables.

Marmor y asociados han examinado los efectos de la hipertermia inducida por ultrasonido sobre malignidades localizadas, de superficie accesible. Las limitaciones de equipo a las que se enfrentaron, restringieron severamente el estudio. Los tumores medidos adecuadamente fueron limitados por 4 cm. de diámetro y 3 cm. de profundidad. La medición de la temperatura fue realizada por medio de terminales térmicos pareados empotrados de agujas de calibre 29. Dichas agujas fueron insertadas dentro de los tumores y la temperatura fue continuamente. Una respuesta parcial fue definida como una reducción del 50% o más, en la masa tumoral en por lo menos 2 semanas de tratamiento. El tratamiento fue de 30 minutos a temperaturas entre 43°C. y 45°C. y un curso consistió de 6 tratamientos. Los sitios tumorales fueron primeramente cabeza y cuello, con car-

cinoma de células escamosas la histología más frecuentemente encontrada.

La quimioterapia en combinación con la hipertermia, ha sido utilizada primeramente para la perfusión de extremidades, particularmente en los pacientes con melanoma. Una técnica típica es la descrita por Tonak y colaboradores, para la perfusión de extremidades inferiores. Se exponen primeramente la arteria y vena iliaca; dichos vasos son entonces canulados y conectados con un oxigenador. La extremidad aislada puede ser ahora perfundida utilizando una bomba oxigenadora en serie con un conector de temperatura. La perfusión termoquimioterapéutica de extremidades parece ser segura, utilizable para melanomas, sarcomas osteogénicos y sarcomas de tejidos blandos.

Los drogas utilizadas en combinación con la hipertermia incluyen el melfalán y melfalán más actinomicina D.

Inducción de la Hipertermia.

Los técnicas de hipertermia de cuerpo entero descritas en la literatura van desde descubrir al paciente con parafina, junto con el respirar aire caliente, la utilización de frazadas húmedas calientes, aislamiento de la temperatura metabólica de los pacientes y la edición de temperatura para la tolerancia de la piel mediante un traje de agua de baja presión controlado por un micro procesador, hasta la perfusión del cuerpo entero mediante el calentamiento de la sangre extracorpóralmente. Mientras algunos de los sistemas se han vuelto algo sofisticados, empleando el circuito cerrado de retroalimentación mediante uno o varios sensores, estimulados conceptualmente y técnicamente, la hipertermia de cuerpo entero presenta relativamente pocas dificultades. De manera similar la perfusión hipertermica regional no presenta obstáculos infranqueables.

Los mayores problemas técnicos que existen en la actualidad están asociados con la hipertermia localizada. Al mismo tiempo, la hipertermia localizada por si mismo o como comple-

mento de modalidades de tratamiento convencionales, ofrece las posibilidades más grandes para mejorar el tratamiento del cáncer. Una de las mayores razones de esto, parecen ser los casos relacionados con la proporción de intercambio sanguíneo neto bajo entre muchos tumores y sus tejidos normales adyacentes. Los valores de flujo sanguíneo en muchos tumores, particularmente los tumores grandes, parecen estar reducidos por factores de dos o tres, que aquellos valores de tejidos normales. Si, el aumento de temperatura, es realizado por deposición de energía, entonces aún en la ausencia de absorción preferencial, el tumor podría crecer a una alta temperatura, más alta que la de su medio ambiente, debido a las cuentas de flujo sanguíneo por cerca de 80% de la transferencia de calor en tejido normal.

Hay dos maneras físicas para inducir hipertermia en tumores localizados profundamente: la electromagnética y el ultrasonido. En general el ultrasonido parece óptimo para la hipertermia precisa de volúmenes de más de $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ y a profundidades de 15 cm. Se han desarrollado 2 sistemas para la inducción de hipertermia con ultrasonido. Uno incluye el uso de 6 transductores, operando a cerca de 300 KHZ, enfocados y alineados por medio de un sistema de reflexión de ultrasonido. El otro sistema utiliza una unidad exploradora computerizada la cual al principio, puede ser utilizada para volúmenes de calor de forma arbitraria.

La hipertermia de cuerpo entero es la forma potencialmente capaz de tratar con la enfermedad ampliamente diseminada y no hay duda de que los intentos para utilizarla continuarán e incluirán nuevos grupos. Como la tecnología para inducir temperaturas corporales se está volviendo simple y fácil de usar, la hipertermia de cuerpo entero en conjunción con la radioterapia se volvería realizable y de manera parecida podría ser usada en contra de tumores radioresistentes.

En hipertermia localizada existen grandes posibilidades de desarrollo en esta modalidad. No hay razón salvo la falta

de equipo adecuado, por lo cual algunos pacientes no pueden ser tratados rutinariamente, en la actualidad. La hipertermia localizada juega un papel importante en la quimioterapia paliativa, puede ayudar en la eliminación rápida de lesiones que pongan en peligro la vida o sean dolorosas.

Sin embargo el mayor uso de la hipertermia puede desarrollarse en conjunción con radioterapia, ya que actúan de manera complementaria a nivel celular y ésta complementación se acentúa por la fisiología de muchos tumores sólidos.

REFERENCIAS

- 1 Alberts, D.S.; Manning, M.R; Coulthard, S.W.; Koopmann, C.F.; Herman, T.S; "ADRIAMYCIN/CIS-PLATINUM/CYCLOPHOSPHAMIDE COMBINATION CHEMOTHERAPY". *Cancer* 1981 Feb 15; 47 (4); 645-8.
- 3 Ben Hur, N.; "RECONSTRUCTION OF THE FLOOR OF THE MOUTH BY AN ARTERIALIZED PEDIS FREE FLAP". *Isr.J. Med. Sci*; 1980 Sep-Oct; 16 (9-10) 701-6.
- 5 Bitter, K; Stahl, P; Westermann, V. "A MODIFIED GROIN FLAP FOR RECONSTRUCTION OF ORAL CAVITY DEFECTS AFTER TUMOUR RESECTION".; *J. Maxillofac Surg* 1981 Aug; 9 (3); 146-50.
- 7 Brunini, B.R.; "DAÑOS HISTOPATOLÓGICOS". Ministerio de Salud, Cáncer; Río de Janeiro;. 1982.
- 8 Byers, R.M.; Newman, R.; Russell, N.; Yue, A; "RESULT OF TREATMENT FOR AQUAMOUS CARCINOMA OF THE LOWER GUN". *Cancer* 1981 May 1; 47 (9); 2236-8.
- 10 Carter, S,; Glatstein, E.; Livingstone, R.; "PRINCIPLES OF CANCER TREATMENT".; McGraw Hill; 1982; New.York.
- 14 Defries, H.O.; "RECONSTRUCTION OF THE MANDIBLE; USE COMBINED HOMOLOGOUS MANDIBLE AND AUTOLOGOUS BONE". *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981 Jul; 89 (4); 694-7.
- 27 Maygh, Thomas.H.; "CANCER CHEMOTHERAPY, NOW A PROMISING WEAPON". *Science*, 1974; May.
- 25 Marx, Jean, L.; "THE HOST RESPONSE TO CANCER".; *Science* May; 1974.
- 28 McGrew, R.N.; Grehm, S.S.; "CLINICAL APPLICATIONS OF THE CO₂ LASER IN NEOPLASTIC LESION OF THE AERODIGESTIVE TRACT". *South Med.J.* 1981 Jul; 74(7); 802-4.
- 29 Morgan, R.F.; Chambers, R.G.; Joques, D.A.; Hoopes. J.E.; "NASOLABIAL FLAP IN INTRAORAL RECONSTRUCTION. REVIEW OF 55 CASES". *Am.J. Surg* 1981 Oct; 142 (4); 448-50.

- 30 Ohtauke, H; Shiyo, N; Aono, T; "CLINICAL EXPERIENCE WITH NASOLABIAL FLAPS". Ann, Plast Surg. 1981 Mar; 6(3); 207-12.
- 36 Sachs, S.A.; Borden, G.E.; "THE UTILIZATION OF THE CARBON DIOXIDE LASER IN THE TREATMENT OF RECURRENT PAPILLOMATOSIS". J.Oral Surg.; 1981, Apr; 39 (4); 229-300.
- 37 Solibien, A.H.; Reppeport I; Furnes, D.W.; Achamer, B.M; "MICROVASCULAR RECONSTRUCTION OF THE MANDIBLE". Am.J.; Surg. 1980, Oct; 140 (4); 499-502.
- 43 Spiro, R.H.; Gerold, F.P.; Strong, E.E.; "MANDIBULAR *SWING* APPROACH FOR ORAL AND OROPHARYNGEAL TUMORS". Head & Neck Surg. 1981 May-Jun; 3 (5); 371-8.
- 44 Springer et al. "CLINICAL ONCOLOGY A MANUAL FOR STUDENTS AND DOCTORS". International Union Against Cancer; New. York; 1974.
- 49 De Vito, Vincent T; Hellman, S.; Rosenberg, S; "CANCER PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY". Lippincott; 1982; Philadelphia.
- 52 White D; Byers, R.M.; "WHAT IS THE PREFERRED INITIAL METHOD OF TREATMENT FOR SQUAMOUS CARCINOMA OF TONGUE?". Am.J. Surg. 1980 Oct; 140 (4); 553-5.

Conclusiones.

Analizando lo expuesto en la presente tesis. destacamos la gran importancia de que el Cirujano Dentista realice correctamente el diagnóstico de las neoplasias orales, basándose en los métodos de exploración, palpación, exámenes de laboratorio y radiología; teniendo de esta forma, la oportunidad de tratar correctamente a su paciente en caso de ser benigno; o bien, remitirlo al especialista para la resolución exitosa de la enfermedad, con los nuevos y diferentes métodos para el tratamiento del Cáncer Bucal.

Resultados.

Los resultados que se desprenden de la presente investigación bibliográfica son los siguientes:

- 1) Una visión bastante amplia de las modalidades de tratamiento de las neoplasias malignas.
- 2) Un mejor conocimiento de los métodos de diagnóstico de las neoplasias malignas.
- 3) Una adecuada conceptualización de la estructura, fisiología y bioquímica de la célula neoplásica.
- 4) Una mejor comprensión de la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento oportuno, para lograr el mejor manejo de las neoplasias malignas.

Alternativas.

El principal problema que implica el tratamiento de las neoplasias malignas bucales, es que su diagnóstico se logre cuando se encuentren en estadios moderados o avanzados, por lo que las posibilidades de éxito o curación son muy bajas.

Por lo anterior, pensemos que para lograr un diagnóstico precoz, tendremos que instaurar en los pacientes programas preventivos y de orientación sobre las neoplasias malignas bucales, además de realizar exámenes bucales lo más completos posibles, para poder determinar la ausencia o presencia de un proceso neoplásico.

Además, creemos que mediante la optimización de los recursos humanos, materiales y de investigación, se podrá brindar una mejor atención a la comunidad.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Alberts DS; Menning MR; Coulthard SW; Koopmann CF Jr; Hermon TS.
Adriamycin/cis-platinum/ciclophosphamide combination chemotherapy.
- 2 Archer Herry.
Cirugía Bucal; 2a. Edición; Editorial Mundi, Buenos Aires A. 1978.
- 3 Ben-Hur N.
Reconstruction of the floor of the mouth by an arterio-lyzed dorsalis pedis free flap.
Isr J Med Sci 1980 Sep-Oct; 16(9-10); 701-6.
- 4 Björklund A; Eneroth CM.
Management of parotid gland neoplasms.
Am J Otolaryngol 1980 Feb; 1(2); 155-67.
- 5 Bitter K; Stöhl P; Westermann V.
A modified grain flap for reconstruction of oral cavity defects after tumour resection.
J Maxillofac Surg 1981 Aug; 9(3): 146-50.
- 6 Bloom ND; Spiro RH.
Carcinoma of the cheek mucosa. A retrospective analysis.
Am J Surg 1980 Oct; 140(4): 556-9.
- 7 Brunini BR.
"Daños histopatológicos".
Misterio de Salud; Cáncer; 1982.
- 8 Byers RM; Newman; Russell N; Yue A.
Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum.
- 9 Carl W; Wood R.
Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone.
J Am Dent Assoc 1980 Oct; 101(4): 646-8.

- 10 Carter, Stephen-Glotstein, Eli-Livington, Robert.
McGraw Hill.
Principles of Cancer Treatment; 1a. Edición,
New. York 1982.
- 11 Clerk SK; Yerington CT Jr.
Lingual malignant disease of minor salivary gland
origin.
Am J Otolaryngol 1980 Feb; 1(2): 181-5.
- 12 Conley J; Selfe RW.
Occult neoplasms in facial paralysis.
Laryngoscope 1981 Feb; 91(2): 205-10.
- 13 Decroix Y; Ghossein NA.
Experience of the Curie Institute in treatment of
cancer of the mobile tongue: I. Treatment policies and
result.
Cancer 1981 Feb 1;47(3): 496-502.
- 14 Defries HO.
Reconstruction of the mandible: use of combined homo-
logous mandible and autologous bone.
Otolaryngol Head Neck Surg 1981 Jul-Aug; 89(4): 94-7.
- 15 Fowler GG; Reade PC; Redden BG.
Intraoral cancer in Victoria.
Med Aust 1980 Jul 12; 2(1): 20-2.
- 16 Gregor RT; Heng BB.
Minor salivary gland carcinomas of the mouth and
oropharynx.
J Otolaryngol 1981 Aug; 10(4): 267-72.
- 17 Hende K; Edoliye TN; Pandey RP; Agarwal YC; Sinha N.
A radiotherapeutic clinical trial of twice per week
vs. five times per week in oral cancer.
Strahlentherapie 1980 Sep; 156(9): 626-31.
- 18 Herahap M.
Surgical correction of deformities on upper oral lips
and lower eyelids.
J Dermatol Surg Oncol 1981 Feb; 7(2): 149-52.

- 19 Harrison.
Herencia y Crecimiento; Med. Int; 5^o. Edición;
Tomo II, Editorial La Prensa Médica Mexicana,
México 1979.
- 20 Johnson JT; Edwards PA.
The asymptomatic smooth palatal mass. A dangerously
deceptive growth.
Postgrad Med 1980 Sep; 68(3): 96-104.
- 21 Kruger Gustav.
Tratado de Cirugía Bucal; 4^o. Edición; Editorial
Interamericana, México 1978.
- 22 Lawrence WT; Lawrence W Jr.
Malignant neoplasms of the major salivary glands.
J Surg Oncol 1981; 17(2): 113-27.
- 23 Lee ST.
Intra-oral minor salivary gland tumours- a study 25 cases
Ann Acad Med Singapore 1980 Jul; 9(3): 306-12.
- 24 Lynch Malcolm. A.
Medicina Bucal; 7^o. Edición; Editorial Interamericana,
México 1980.
- 25 Marx JL.
The host response to cancer.
Science 1974, May.
- 26 Mek AC; van Andel JG.
Malignant tumours of the parotid gland
Strahlentherapie 1981 Jan; 157(1): 16-20.
- 27 Mayh Thomas H.
Cancer chemotherapy, now promising weapon.
Science 1974, May.
- 28 McGrew RN; Grehm SS.
Clinical applications of the CO₂ laser in neoplastic
lesions of the aerodigestive tract.
South Med J 1981 Jul; 74(7): 802-4.
- 29 Morgan RF; Chambers RG; Jaques DA; Hoopes JE.
Nesolebiel flap in intraoral reconstruction. Review

- of 55 cases.
Am J Surg 1981 Oct; 142(4): 448-50.
- 30 Ohtsuka H; Shiroye N; Asano T.
Clinical experience with nasolabial flaps.
Ann Plast Surg 1981 Mar; 6(3): 207-12.
- 31 Penje WR; Smith B; McCabe BF.
Epidermoid carcinoma of the floor of mouth: surgical
therapy vs combined therapy vs. radiation therapy.
Otolaryngol Head Surg 1980 Nov-Dec; 88(6): 714-20.
- 32 Rees R; Moples M; Lynch JB; Rosenfeld L.
Malignant secondary parotid tumors.
South Med J 1981 Sep; 74(9): 1050-2.
- 33 Robbins, S.L.
Patología Estructural y Funcional; Nueve Edición;
Editorial Interamericana; México 1975.
- 34 Rollo J; Rozenbom CV; Thowlwy S; Korbe A; Oguro J;
Perez CA; Powers WE; Bauer WC.
Squamous carcinoma of the base of the tongue: a cli-
nicopathologic study of 81 cases.
Cancer 1981 Jan 15; 47(2): 333-42.
- 35 Ruy Pérez Tamayo.
Introducción a la Patología; 1a. Edición;
Editorial Inn, México 1976.
- 36 Sachs SA; Borden GE.
The utilization of the carbon dioxide laser in the
treatment of recurrent papillomatosis.
J Oral Surg 1981, Apr; 39(4): 229-300.
- 37 Selibian AH; Reppaport I; Furness DW; Acheuer BM.
Microvascular reconstruction of the mandible.
Am J Surg 1980 Oct; 140(4): 449-502.
- 38 Seifert G; Bull HG; Donath K.
Histologic subclassification of the cystadenolym-
phoma of the parotid gland. Analysis of 275 cases.
Virchows Arch (pathol Anat) 1980; 388(1): 13-38.
- 39 Shafer William G.
Patología Bucal; 3a. Edición; Editorial Interamericana,
México 1977.

- 40 Shingeki S; Kawasaki Y; Nagamine T; Konomaru T; Yokobayashi T; Nakejima T.
Effects of sequential administration of bleomycin in combination with mitomycin C on squamous cell carcinoma of oral regions.
Oral Surg 1980 Dec; 38(12): 886-92.
- 41 Smitheringale A; Noyek AM; Chapnik JS; Blair RL; Freeman JL.
Mucoc-epidermoid carcinoma of the palate.
J Otolaryngol 1981; Aug; 10(4): 261-6.
- 42 S.N. Bhaskar.
Patología Bucal; 3a. Edición; Editorial El Ateneo, Buenos Aires A. 1979.
- 43 Spiro Rh; Gerold FP; Strong EW.
Mandibular "swing" approach for oral and oropharyngeal tumors.
- 44 Spring et al.
Clinical Oncology. a Manual for Students and Doctors, International Union Against Cancer, New York 1974.
- 45 Terz JJ; King ER; Lawrence W Jr.
Preoperative irradiation for head and neck cancer: results of a prospective study.
Surgery 1981 Apr; 89(4): 449-53.
- 46 Tiwari RM; Gorter H; Snow GB.
Experiences with the deltopectoral flap in reconstructive surgery of the head and neck.
Head Neck Surg 1981 May-Jun; 3(5): 379-83.
- 47 Thome-Gorlin, Robert. J.
Patología Oral; 1a. Edición; Editorial Salvat, España 1981.
- 48 Virevathana T; Prempre T; Scott RM.
Irradiation of malignant tumors of the parotid gland.
Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol 1981; 20(2): 75-80.
- 49 Vincet T de Vito, S.H. et al.
Cáncer Principles and Practices of Oncology; Lippin-

- cott, Filadelfia 1982.
- 50 Wilson JS; Walker EP.
Reconstruction of the lower lip.
Head Neck Surg 1981 Sep-Oct; 4(1): 29-44
- 51 Williams C.
Bilateral parotid neoplasms.
Plast Reconstr Surg 1980 Sep; 66(3): 448-52.
- 52 White D; Byers RM.
What is the preferred initial method of treatment for
squamous carcinoma of the tongue?
Am J Surg 1980 Oct; 140(4): 553-5.
- 53 Zegerelli Edward V.
Diagnóstico en Patología Oral; 1a. Edición; Editorial
Selvet, España 1977.