



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TÉCNICAS ÓPTICAS NO INVASIVAS PARA DETECCIÓN DE LESIONES  
CANCERIZABLES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CARCINOMA  
DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CAVIDAD ORAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

JESSICA LISSETE MALDONADO MENDOZA

TUTOR: C.D. DANIEL QUEZADA RIVERA

ASESOR: DR. ADELFO ENRIQUE ACOSTA GÍO

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

A mis padres Esperanza y Guillermo: gracias por todo su cariño, comprensión, paciencia, regaños y apoyo.

A mis tías Olivia, Martha y Graciela: gracias por todos sus cuidados, cariño y atenciones que han tenido para mí desde que era niña. Gracias por todas aquellas veces que me ayudaron, apoyaron y escucharon.

Al Dr. Quezada y Dr. Acosta por la paciencia, apoyo y tiempo que me brindaron. Muchísimas gracias por ayudarme a realizar este trabajo.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

### Capítulo I.

1. ANTECEDENTES.....	6
----------------------	---

### Capítulo II.

2. CONCEPTOS GENERALES.....	8
2.1. Espectro electromagnético.....	8
2.2.1. Definición.....	8
2.2.2. Componentes.....	9
2.2. Óptica.....	10
2.3. Espectro visible y Color.....	10
2.3.1. Definición.....	10
2.3.2. Propiedades.....	11
2.3.3. Percepción.....	12
2.3.3.1. Receptores oculares (conos y bastones).....	12
2.3.3.2. Teorías de la percepción.....	14
2.4. Fluorescencia.....	14
2.5. Relación entre los tejidos orales y el espectro.....	15

### Capítulo III.

3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....	17
3.1. Epidemiología.....	17
3.2. Factores de riesgo.....	18
3.3. Localización.....	19
3.4. Lesiones cancerizables.....	20
3.4.1. Leucoplasia.....	20
3.4.2. Eritroplasia.....	23
3.5. Características clínicas.....	26
3.6. Histopatología.....	28

### Capítulo IV.

4. DETECCIÓN DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....	30
4.1. Pruebas basadas en espectro visible.....	30
4.1.1. Examen estomatológico convencional.....	30
4.1.1.1. Examen extraoral.....	31
4.1.1.2. Examen intraoral.....	32
4.1.2. Azul de toluidina.....	36
4.1.3. Reflectancia tisular (ViziLite TM®, MicroLux DL®).....	37
4.2. Pruebas basadas en autofluorescencia (VELScope®).....	42
4.2.1. Definición de autofluorescencia.....	42
4.2.1.1. Componentes estructurales.....	43
4.2.1.2. Cofactores metabólicos.....	44
4.2.1.3. Bacterias.....	44

4.2.2. Aplicación para visualizar cambios epiteliales.....	46
4.2.3. Indicaciones en la detección de Carcinoma de células escamosas.....	50
4.2.3.1. Tamizaje de lesiones.....	50
4.2.3.2. Delimitación en márgenes de lesiones.....	51
<b>Capítulo V.</b>	
<b>5. DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....</b>	<b>53</b>
5.1. Biopsia.....	53
<b>Capítulo VI.</b>	
<b>6. TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....</b>	<b>55</b>
6.1. Terapia convencional.....	55
6.2. Terapia fotodinámica.....	56
6.2.1. Reacción fotodinámica.....	57
6.2.2. Fuentes de luz.....	57
6.2.3. Fotosensibilizadores.....	58
6.2.3.1. Porfirinas.....	59
6.2.3.2. Clorinas.....	60
6.2.4. Aplicación.....	60
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>65</b>



## INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal es una enfermedad que ha ido escalando peldaños dentro de la lista de principales causas de muerte en varios países del mundo. El 90% de las neoplasias que afectan a la cavidad oral son Carcinomas de Células Escamosas (CCE). En México, esta enfermedad ha cobrado importancia en las últimas décadas; a pesar de que no hay un registro oficial del número de casos, es un problema de salud debido a la enorme variedad de factores de riesgo con los que se asocia (individuales y ambientales), al gran costo que implica su tratamiento y a la severidad de secuelas estéticas, funcionales y psicológicas por las que debe pasar el paciente.

Al igual que para otros tipos de cáncer; el tratamiento y la sobrevivencia de una persona con CCE, depende de un diagnóstico temprano. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esto no sucede por lo complicado que suele ser el reconocer lesiones sospechosas en los tejidos orales. Con la intención de facilitar la detección de estas lesiones, se han desarrollado herramientas que dicen incrementar la capacidad de visualización del cirujano dentista durante la exploración física de la cavidad oral del paciente. Dentro de estos auxiliares, se encuentran aquellos que utilizan la interacción que hay entre fuentes de luz de determinadas longitudes de onda y los tejidos de la cavidad oral.

Para comprender de forma más completa la manera en que estas herramientas interactúan con los tejidos orales, en la primera parte de este trabajo se describen conceptos básicos relacionados con espectro electromagnético, óptica, espectro visible y la forma en que el ser humano los percibe.

Los propósitos de este trabajo son: dar a conocer los datos recopilados acerca de las herramientas que utilizan fuentes de luz a determinadas longitudes de onda con la intención de visualizar cambios epiteliales que sugieran lesiones cancerizables o CCE, así como aquellas que son utilizadas para su tratamiento; conocer de manera completa y sencilla su manejo durante la exploración física intraoral del paciente y enfatizar la importancia que tiene la realización metódica y sistemática del examen estomatológico en la consulta dental como medida preventiva para detectar lesiones cancerizables en boca de una manera no invasiva y oportuna.



---

## Capítulo I.

### 1. ANTECEDENTES

El cáncer de boca y orofarínge ocupa el 6º lugar a nivel mundial dentro de las 10 neoplasias que más frecuentemente afectan al ser humano.<sup>1</sup>

En países como Brasil y Estados Unidos se presentan 4000 y 8000 muertes cada año, respectivamente, relacionadas con cáncer oral.<sup>2</sup> En México no hay registros poblacionales oficiales de cáncer oral. El Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM), en el cual participan la Asociación Mexicana de Patólogos, el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, el Instituto Nacional de Cancerología, entre otras instituciones del sector público y privado; reporta que en el 2002, las neoplasias de vías aerodigestivas superiores fueron 2, 269 y de éstas el 42% (1, 021) fueron cáncer bucal.<sup>3</sup>

La neoplasia maligna epitelial de cavidad oral más común es el CCE, con un 90% de los casos registrados; a pesar de los avances realizados en radioterapia, quimioterapia y técnicas quirúrgicas para su tratamiento, en promedio, los pacientes que son diagnosticados con CCE suelen tener en el 50 % de los casos una sobrevida de 5 años, dato que se ha mantenido sin cambios en las últimas 5 décadas.<sup>4</sup> Debido a que usualmente se diagnostica en etapas avanzadas, aproximadamente 3 o 7 meses después de que el paciente presentó los primeros signos y síntomas.<sup>5</sup>

Las lesiones cancerizables y el CCE, se pueden presentar clínicamente como máculas rojas o blancas. Sin embargo, a pesar de que estas lesiones se encuentran en un sitio accesible a la inspección del dentista y de que sabemos qué personas están dentro de los grupos de riesgo (fumadores y personas que consumen alcohol); el visualizar estas lesiones de las condiciones inflamatorias comunes o irritaciones crónicas, es todo un reto inclusive para los ojos de un experto.<sup>6</sup>

Por tal motivo, se han desarrollado herramientas no invasivas que sugieren facilitar la visualización temprana y en tiempo real de lesiones cancerizables; todas ellas se han tratado de validar tomando como estándar de oro a la *histopatología*. Estas herramientas proponen que de



---

esta manera se obtendrá un diagnóstico oportuno, un tratamiento eficaz y consecuentemente una mejora en el pronóstico de vida para el paciente.<sup>6</sup>

Con el examen realizado bajo luz incandescente (examen estomatológico convencional), sólo podemos percibir una fracción del espectro para poder diferenciar tejido enfermo de su contraparte normal. Sin embargo, existen otras técnicas que trabajando dentro de este mismo campo visual, utilizan medios de contraste que sugieren facilitar la visualización de lesiones malignas; dentro de estas técnicas se encuentran la realizada con azul de toluidina y el examen bajo reflectancia tisular.<sup>7</sup>

El concepto de que los cambios en la arquitectura tisular, composición y actividad metabólica celular son reflejados como variaciones de las propiedades ópticas de los tejidos humanos, no es algo nuevo dentro del campo de la medicina.<sup>8</sup> Desde hace varias décadas se han realizado estudios que aplican la visualización por *autofluorescencia* para identificar lesiones cancerizables en órganos como cuello uterino, laringe, bronquios y estómago. La visualización por *autofluorescencia* utiliza una fuente de luz que evalúa las propiedades físicas y químicas de los tejidos, analizando la intensidad y carácter de la luz emitida por éstos en forma de fluorescencia. Por lo que se ha propuesto el uso de esta técnica dentro del campo odontológico, con la intención de mejorar la habilidad del cirujano dentista para visualizar cambios tisulares de una forma no invasiva, indolora que sugieran el desarrollo de una alteración en la composición normal del epitelio.<sup>8</sup>

Otra aplicación que el espectro visible puede tener dentro del campo odontológico, incluye a la *terapia fotodinámica*. Este método de tratamiento se ha propuesto, en años recientes, como una alternativa a la terapia de los pacientes diagnosticados con CCE. Estudios recientes sugieren que esta modalidad de tratamiento puede mejorar la esperanza y calidad de vida del paciente porque no es tan radical y traumático como lo es el tratamiento convencional.<sup>9</sup>





## Capítulo II.

### 2. CONCEPTOS GENERALES

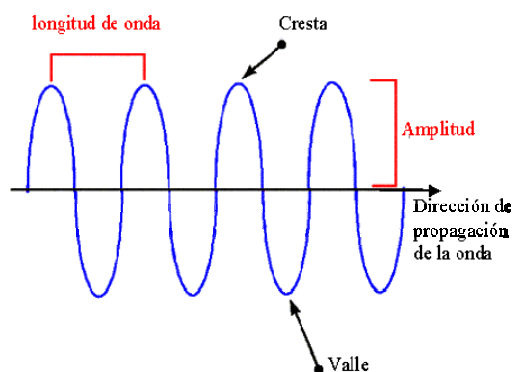
Para comprender de forma completa cómo se aplican las técnicas ópticas en la visualización y tratamiento de lesiones cancerizables y CCE; es necesario tener presente conceptos relacionados con la luz y cómo interactúa esta con los tejidos de la cavidad oral. Por lo tal motivo, se explican brevemente los siguientes puntos:

#### 2.1. Espectro Electromagnético

##### 2.2.1 DEFINICIÓN

El hombre determinó que en el universo existían diversos tipos de energía y que cada una de ellas tenía características y naturaleza diferentes. La energía que emiten y/o absorben los objetos del universo es a lo que se conoce como *radiación*. A la agrupación de este conjunto de radiaciones que se propagan de forma ondulatoria y con velocidad constante, es a lo que llamó *espectro electromagnético*. En ésta representación, la radiación está ordenada de la de más baja energía (ondas de radio) hasta la más alta energía (rayos gamma); aunque se cree que el espectro electromagnético es infinito y continuo en ambas direcciones.<sup>10</sup>

A la *onda electromagnética* se le representa gráficamente con una línea ondulada de varias oscilaciones (Fig. 1). Las partes ascendentes de esta línea son las *crestas* y las descendentes los *valles*.<sup>10</sup>



La distancia que existe entre dos valles o dos crestas es la *longitud de onda*. Si ésta es pequeña, entonces el espectro es muy energético; mientras que si la longitud de onda es más amplia el espectro es menos energético.<sup>10</sup>

Fig.1 Imagen que muestra los componentes de una onda electromagnética.



También se puede describir al espectro mediante la *frecuencia*, que es el número de de oscilaciones u ondas de una radiación que pasa por un lugar determinado en un segundo.<sup>10</sup>

### 2.2.2. COMPONENTES

El espectro electromagnético se divide en varias ondas electromagnéticas. Cada una de ellas con diferente frecuencia y longitud. <sup>10</sup> (Fig. 2)

**Ondas de radio.** Su longitud de onda abarca de varios kilómetros hasta 30 cm; tienen baja frecuencia y energía. Son emitidas por estaciones radiofónicas y televisión, además de estrellas y gases del espacio.

**Microondas.** Su longitud de onda va de 30 cm a 1 mm. Tienen aplicaciones en: radio, televisión, radares, meteorología, comunicaciones vía satélite, medición de distancias, astronomía y cocinado de alimentos. Su exposición a dosis elevadas puede provocar quemaduras, cataratas, daño al sistema nervioso y esterilidad.

**Infrarrojo.** Su longitud de onda oscila entre 1 mm y 0.000005 metros ( $10^{-6}$  metros). Se divide en 3 regiones: lejana, intermedia y cercana a lo visible. Puede detectarse como calor; tiene aplicaciones en astronomía, fotografía, medicina (termografías), comunicaciones y en satélites artificiales.

**Luz visible.** Es lo que nuestros ojos pueden ver.

**Ultravioleta.** Su longitud de onda va de 350 nm hasta 15 nm. Artificialmente se produce mediante lámparas de arco y naturalmente la produce el sol. Se emplea para esterilizar superficies, ayuda a sintetizar vitamina D y es empleada en investigación astronómica.

**Rayos X.** Su longitud de onda es menor a 15 nm; son utilizados principalmente en medicina como auxiliar de diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades, aunque también tiene aplicaciones industriales.



**Rayos gamma.** Su longitud de onda es de femtometros; son emitidos por materiales radioactivos. Se utilizan en investigaciones nucleares y espaciales, así como para esterilizar material médico y alimentos.

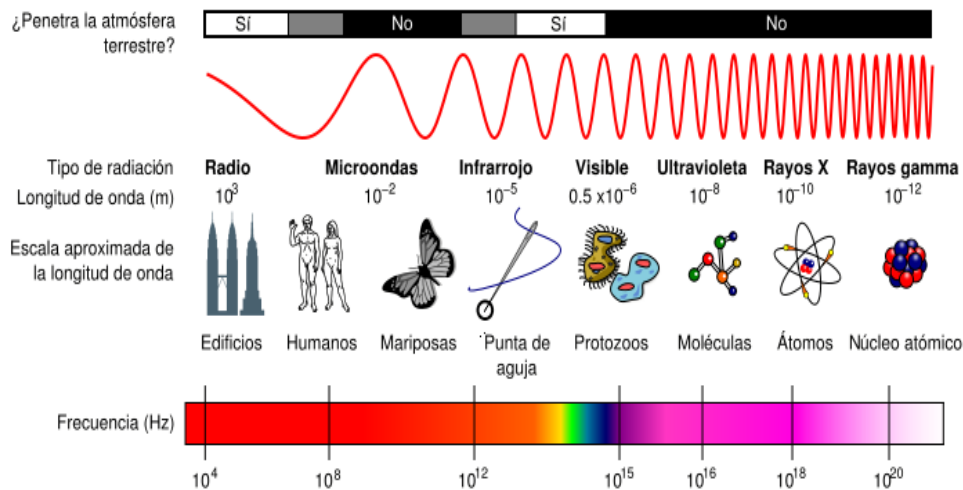


Fig. 2 Componentes del espectro electromagnético

## 2.2. Óptica

Es la ciencia perteneciente a la física que estudia los fenómenos relacionados con la luz y la visión; tomando en cuenta sus características, manifestaciones, formación de imágenes e interacción de ésta con la materia.<sup>10</sup>

## 2.3. Espectro visible y color

### 2.3.1 DEFINICIÓN

El **espectro visible** o luz blanca, es *la energía electromagnética radiante capaz de ser percibida por el ojo humano*. Comprende longitudes de onda que van de 380 nm hasta 750 nm. La luz de cada una de estas longitudes de onda, es percibida por el ojo humano como un color diferente.<sup>10</sup> (Fig. 3)



El color es la *sensación percibida por los órganos visuales; la cual es producida por luz y cuyas propiedades dependen de la longitud de onda de los rayos luminosos y de las características del órgano receptor*. Para que el color exista es necesario la interacción de 3 elementos: luz, objeto y observador.

Todo cuerpo es capaz de absorber una parte de las ondas electromagnéticas y reflejar el resto. Estas ondas reflejadas son captadas por el ojo e interpretadas por el cerebro como color.<sup>10-13</sup>

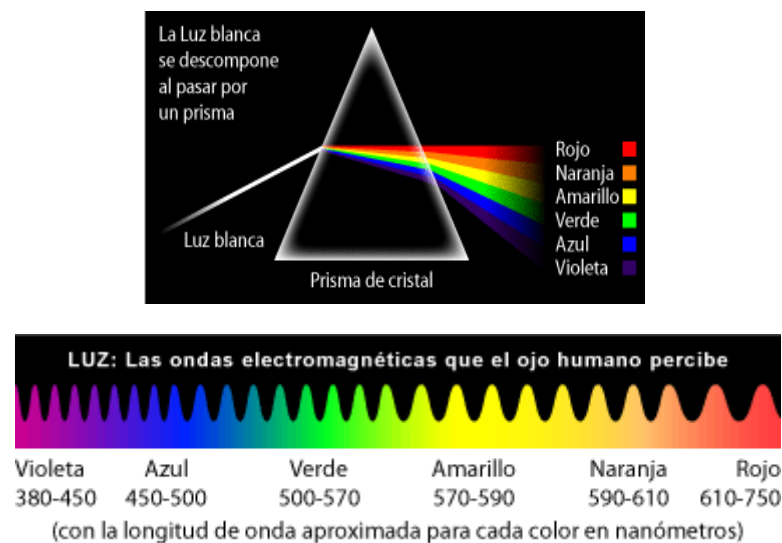


Fig. 3 Composición del espectro visible y longitudes de onda que el ojo humano puede percibir.<sup>11</sup>

### 2.3.2. PROPIEDADES

Al estudiar el espectro visible se revelan varias características y efectos que se presentan al interactuar con la materia; como son:<sup>10-12</sup>

**ABSORCIÓN.** Ocurre cuando el haz de luz atraviesa un material y este no lo refleja a la superficie sino que lo disipa en forma de energía cinética o calor. La cantidad y tipo de ondas electromagnéticas que son absorbidas dependen de la densidad y estructura molecular del objeto.



REFLEXIÓN. Es el reenvío de parte de la luz incidente sin variación de la longitud de onda después de que un cuerpo sólido es incidido por ella. En general la radiación se reenvía en todas direcciones, es decir, de forma difusa. A la parte que sale remitida con un ángulo igual al incidente, se la denomina radiación especular o regular.

DISPERSIÓN. Interacción de la luz con un cuerpo que produce un cambio de dirección original del haz de luz, no de la longitud de onda. Las características morfológicas que determinan la dispersión de la luz son: el tamaño y el material de las partículas con las que incide el haz de luz.

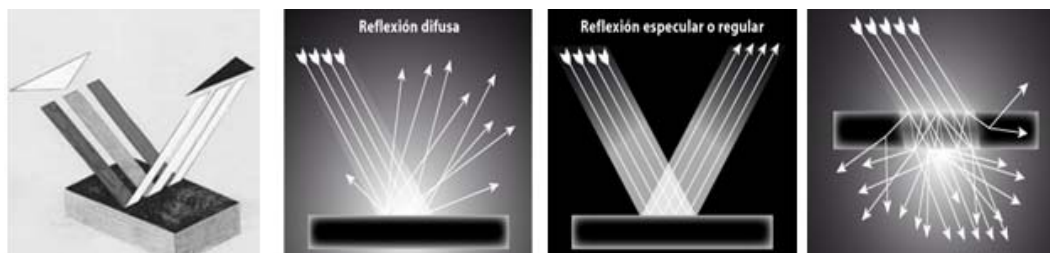


Fig. 4 Propiedades de la luz: absorción, reflexión (difusa y regular) y dispersión.<sup>10</sup>

### 2.3.3. PERCEPCIÓN

El ojo humano es el órgano mediante el cual percibimos la luz. Es la estructura que aloja la retina (capa que contiene las células receptoras) y le proporciona imágenes enfocadas y nítidas del mundo exterior. La luz entra en el ojo a través de la córnea y el iris, atravesando la lente del cristalino antes del alcanzar la retina.<sup>11</sup>

#### 2.3.3.1. Receptores oculares (conos y bastones)

Se encuentran en la retina y son de dos tipos: *conos* y *bastones*. (Fig. 5)

CONOS. Están ubicados en la fovea, que se encuentra en el centro. Estas células son las encargadas de percibir el color (visión fotópica); necesitan de luz, por lo que actúan durante el día o en ambientes bien iluminados. Existen tres clases de conos:



- Largos; sensibles a la radiación roja (570 nm).
- Medios; sensibles a la radiación verde (535 nm).
- Cortos; sensibles a la radiación azul (445 nm).

La combinación de estos 3 tipos de conos, forma el espectro completo de luz visible. Cada cono tiene un pigmento del retinol denominado *opsina*. Este pigmento es el que se excita cuando recibe una determinada longitud de onda y cambia su composición bioquímica, permitiendo la transmisión del impulso fotónico hacia el cerebro. Cada cono contiene uno de los tres siguientes tipos de opsinas:

- La *eritropsina*, con sensibilidad al espectro rojo.
- La *cloropsina*, con sensibilidad al espectro verde.
- La *cianopsina*, con sensibilidad al espectro azul.

**BASTONES.** Estas células son muy sensibles a la luz y son las responsables de la visión nocturna. Se encuentran ubicadas en la periferia de la fóvea. Contienen rodopsina, proteína que presenta mayor sensibilidad a longitudes de onda de 510 nm; por lo tanto, es la responsable de la visión escotópica (de baja luminosidad). Esta visión carece de color, sólo permite distinguir el negro, el blanco y los distintos grises; es decir, es monocromática.<sup>13</sup>

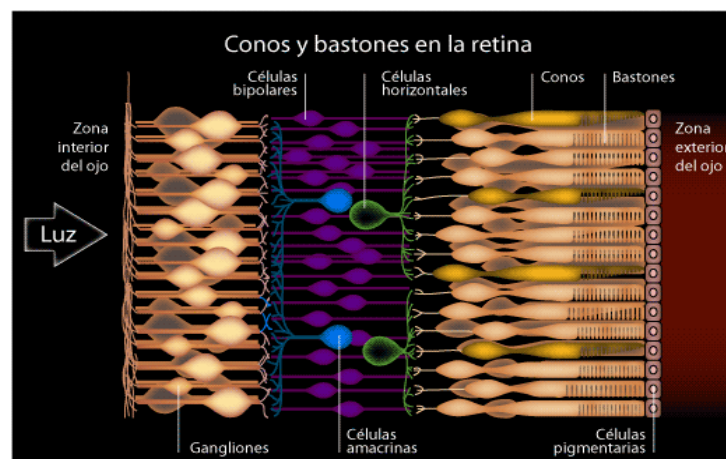


Fig.5 Distribución de conos y bastones en la retina <sup>11</sup>



### 2.3.3.2. Teorías de la percepción

Hay tres teorías que tratan de explicar como se lleva a cabo el proceso mediante el cual percibimos el espectro.

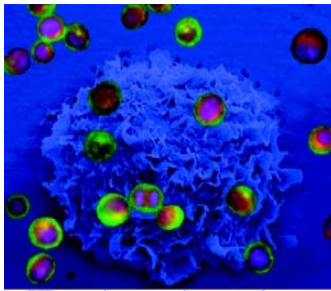
- *Teoría de Young y Helmholtz*. También se le denomina *tricrómica* (1852). Estipulaba que en el ojo humano existían 3 tipos de conos; cada uno con un fotopigmento diferente y por lo tanto una sensibilidad máxima a uno de los 3 colores primarios (azul, verde y rojo).
- *Teoría de los procesos opuestos*. Estipulada por Hering (1878). Asume que existen tres canales encargados del procesamiento de colores: rojo-verde, amarillo-azul y blanco-negro.
- *Teoría de retinex*. Propuesta por Edwin Land (1980). Explica que el color no es constante en los objetos, si se elimina de estos la incidencia de la luz sobre los objetos que están alrededor.

Las tres teorías determinan que la percepción del color no es solo un proceso fisiológico; sino psicofisiológico porque podemos percibirlo de tres modos distintos: *físicamente* debido a la longitud de onda de luz, *psicofísicamente* por la percepción de onda por parte del ojo y *psicológicamente* por la interpretación de la longitud de onda por parte del cerebro en el lóbulo occipital.<sup>11-13</sup>

## 2.4 Fluorescencia

Característica que se observa en algunos cuerpos que pueden absorber y excitarse por la radiación de una fuente de luz de una longitud de onda corta, para después reenviar una longitud de onda más larga, es decir, distinta a la original.

Este proceso dura un microsegundo y termina cuando cesa de incidir la radiación original en el cuerpo. La diferencia de energía entre la absorción y la emisión es disipada como calor.<sup>10</sup>



La fluorescencia es una propiedad que ha sido empleada desde hace ya varios años en microscopía. Ejemplo de esto es la inmunohistopatología, la cual es utilizada en patología bucal con la finalidad de buscar autoanticuerpos que se encuentran presentes en algunas enfermedades, auxiliando a establecer el diagnóstico definitivo.<sup>14</sup>

Fig.6 Representación de la fluorescencia celular.

## 2.5. Relación entre los tejidos orales y el espectro

Los colores son energía a diferentes longitudes de onda de la luz visible. Los tejidos orales tiene la cualidad de absorber ciertas longitudes de onda o colores, a esta capacidad es a lo que se le conoce como *absorbancia*; por ejemplo el epitelio oral puede absorber la energía azul, es decir, no la refleja en su superficie (Fig. 7). Razón por la cual no apreciamos a la mucosa de color azul.<sup>15</sup>

Un fenómeno opuesto se observa con la luz de color rojo, que tiene una longitud de onda más larga y puede ser reflejado a la superficie (Fig. 8), ésta es la razón por la que clínicamente y bajo una fuente de luz incandescente, la mucosa oral se aprecia en colores rojos y rosas.

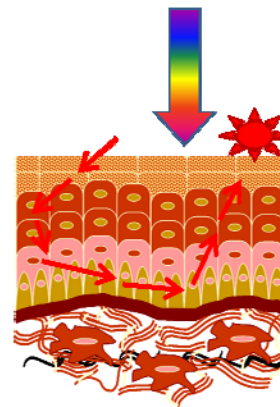
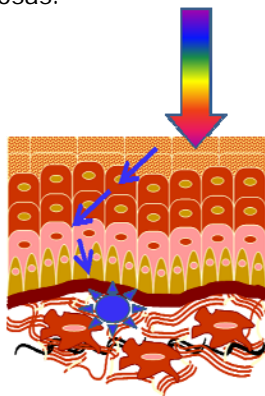


Fig. 7 Interacción del espectro azul y el epitelio oral

Fig. 8 Interacción del espectro rojo y el epitelio oral





La capacidad que tienen los tejidos orales de reflejar una determinada longitud de onda es denominada *reflectancia*.

Estas características son importantes porque la fracción del espectro que el ojo humano puede percibir es muy pequeña; principalmente cuando el cirujano dentista realiza un examen visual de la boca del paciente, pues solo percibe el rango que va del color rojo-naranja al blanco.<sup>15</sup> (Fig. 9)

Existe otra fracción del espectro electromagnético, que también interactúa con los tejidos orales, pero que se encuentra fuera del campo de percepción del ojo humano. Dentro de esta fracción encontramos a los rayos *x* y al espectro infrarrojo.

La radiación perteneciente a los rayos *X* permite conocer la estructura ósea de la cavidad oral y su relación con los tejidos blandos; facilitando al cirujano dentista la valoración del paciente en especialidades como la operatoria dental, patología bucal, prótesis y ortodoncia por mencionar algunas. (Fig. 10)

La radiación perteneciente al espectro infrarrojo permite visualizar temperaturas en diferentes partes de la cavidad oral, lo que nos ayuda a obtener más información. (Fig. 11)



Fig. 9 Características de los tejidos orales en el espectro visible



Fig. 10 Características de los tejidos orales en el espectro de rayos *X*

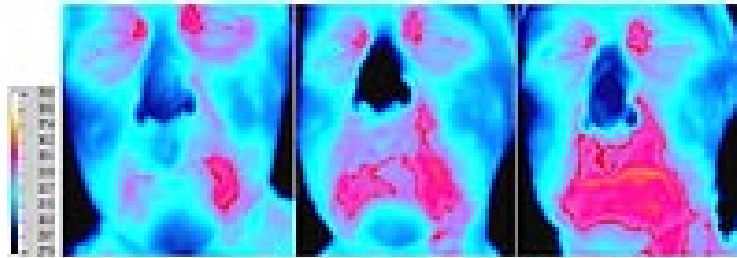
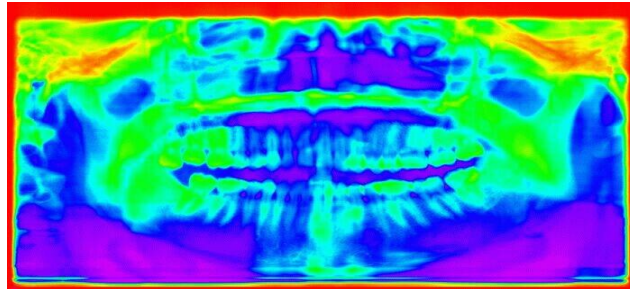


Fig.11 Características de los tejidos orales en el espectro infrarrojo. En la imagen inferior se muestra el aumento de temperatura (zonas rosas) en la cavidad oral de un paciente que padece mucositis ocasionada por radioterapia.



---

## Capítulo III.

### 3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Es la neoplasia maligna del epitelio plano estratificado de la cavidad oral; la cual es provocada por el desequilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis. Este carcinoma, es el que más frecuentemente se presenta en cavidad oral; a nivel mundial el 90% de los casos reportados de cáncer oral son CCE.<sup>3</sup>

Su detección temprana es complicada por el hecho de que muchas lesiones en estadios tempranos no son fáciles de identificar y son asintomáticas<sup>5</sup>; estudios realizados en los últimos años, han demostrado que los primeros cambios en la mucosa oral se dan a nivel genético, continúan histológicamente y al final son apreciados clínicamente por el operador e incluso por el paciente<sup>7</sup>. En general, los pacientes diagnosticados con esta enfermedad tienen un 50% de supervivencia a 5 años, dato que se ha mantenido sin cambios en las últimas 5 décadas<sup>4</sup>. Las personas diagnosticadas con CCE sufren de graves secuelas estéticas y funcionales, provocadas por el tratamiento.<sup>7</sup>

#### 3.1. Epidemiología

El carcinoma de células escamosas se presenta en relación de 2:1 en hombres con respecto a mujeres, principalmente en personas entre los 45 y 70 años de edad.<sup>2-4</sup>

El mayor número de casos nuevos de CCE se presentan en países en vías de desarrollo, como son países del sudeste asiático, cuya incidencia es de 13:100,000 y la Melanesia, cuya incidencia es la más alta a nivel mundial, con 31:100,000 para hombres y 20:100,000 para mujeres<sup>2</sup>; aunque hay países desarrollados en Europa central y occidental (Francia, Eslovaquia y Hungría), que presentan altos índices de CCE. Para los países de Europa occidental los registros de incidencia son 11:100,000 mientras que para los países de Europa central es 9:100,000<sup>2</sup>. En el continente americano, Estados Unidos y Brasil ocupan los primeros lugares con 30,000 y 11,260 nuevos casos de cáncer oral por año respectivamente<sup>1-2</sup>.



Estos datos sugieren que factores como el nivel económico, la ocupación, aspectos culturales y latitud geográfica del país de residencia; así como el ambiente en el que se desarrolla el paciente (urbano o rural) determinan la presencia del CCE.<sup>1-3</sup>

En México no hay registros certeros de cáncer oral. Sin embargo, el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM) del 2002 reporta que el 17% de todas las neoplasias registradas (108,064) se ubican en la región de cabeza y cuello. De estos casos, las neoplasias en vías aero-digestivas superiores tienen el 12% (2, 269) y de éstas el 42% (952) son cáncer bucal.<sup>3</sup>

Recientemente, Sánchez *et al*/ publicaron un estudio realizado durante la década de 1991 al 2000 en el cual analizaron los egresos hospitalarios por cáncer bucal en el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) <sup>16</sup>. Sus resultados muestran 8,800 egresos durante esa década, de los cuales el 64.6% fue de hombres; además menciona que la lengua fue

el sitio más afectado. De igual manera, Anaya *et al*, publicaron los resultados obtenidos de un estudio realizado con la finalidad de conocer la tendencia de mortalidad ocasionada por cáncer oral en México de 1979 al 2003<sup>17</sup>. Entre los resultados sobresalientes de este trabajo podemos mencionar que el número total de muertes ocasionadas por cáncer oral y faríngeo durante este intervalo de tiempo fue de 15,576; la tasa de mortalidad fue de 1.13: 100,000 en 1979 y 1.08:100,000 en 2003; el CCE en boca es la neoplasia más frecuente (41.5%) y que la lengua fue el sitio más afectado.

### 3.2. Factores de riesgo

Para que una persona desarrolle cáncer oral, deben interaccionar varios factores de riesgo: extrínsecos y otros intrínsecos<sup>18</sup>. Entre los factores extrínsecos se encuentran: la exposición al tabaco, el consumo frecuente de alcohol, la exposición al sol (cáncer de labio) e infecciones del virus del papiloma humano (HPV 16 y 18) y dentro de los factores intrínsecos están las deficiencias nutricionales (consumo insuficiente de vegetales verdes y frutas, como aquellos con beta carotenos, vitamina C, hierro y vitamina A que tienen



efectos protectores contra cáncer) y el presentar antecedentes de haber padecido cáncer bucal previamente o que alguno de los familiares cercanos lo haya presentado.<sup>18</sup>

También se ha determinado la existencia de marcadores genéticos que intervienen en la pérdida de heterocigocidad (LOH) de los cromosomas que participan en la proliferación celular del epitelio oral, identificando los sitios cromosomales afectados como el: 3p14 y 9p218 por mencionar algunos.<sup>4, 18-19</sup>

### 3.3. Localización

El CCE se presenta principalmente en las siguientes áreas de la cavidad oral:

<i>Localización</i>	<i>Incidencia %</i>
Cara lateral/ventral de la lengua	28
Labio	23
Piso de boca	16
Paladar blando	6
Encía/cresta alveolar	5
Mucosa bucal	22

SEER (EUA) Estadística de Cáncer 1975–2004.<sup>4</sup>

Mashberg *et al* sugieren que estas zonas pueden agruparse dentro de 3 conjuntos<sup>20</sup>:

1. Piso de boca
2. Bordes laterales de la superficie ventral de la lengua
3. Complejo del paladar blando; que incluye el paladar blando propiamente dicho, la zona retromolar y el istmo de las fauces (pilares tonsilares anteriores, pilares tonsilares posteriores y úvula).



### 3.4 Lesiones cancerizables

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en el 2005, el término de “lesiones epiteliales precursoras” para designar a las lesiones cancerizables que se encuentran en la mucosa oral. Estas alteraciones son aquellas zonas en las mucosas que presentan el potencial de convertirse en cáncer en un tiempo indeterminado<sup>21</sup>. El concepto de cancerizable o pre-canceroso se basa en la evidencia de que:

- ∞ En estudios longitudinales, se ha observado que áreas de tejido con ciertas características clínicas evaluadas como “pre-cancerígenas” se convirtieron en lesiones malignas después de un tiempo de seguimiento.
- ∞ Algunas de estas alteraciones, particularmente las de color rojo y blanco, se han observado en la periferia de CCE.
- ∞ Estas lesiones tienen características morfológicas y citológicas similares a las observadas en neoplasias epiteliales, aunque no presenten una invasión franca.
- ∞ Estas lesiones presentan cambios cromosómicos, genómicos y moleculares que han sido observados en cánceres invasivos.

En cavidad oral se pueden identificar varias lesiones que bajo determinados factores se consideran lesiones cancerizables, aunque en este caso solo mencionaremos a las dos más frecuentes.<sup>21-22</sup>

#### 3.4.1. LEUCOPLASIA

La OMS en el año de 1978 la definió como la lesión que se presenta en forma de placa o mancha blanca, que no puede ser eliminada mediante algún raspado y tampoco ser caracterizada clínicamente como otra enfermedad<sup>21-23</sup>. Basándonos en el color y características morfológicas de su superficie, puede ser de dos tipos:

- *Leucoplasia homogénea*: es plana, delgada, de bordes definidos y su color es blanco totalmente; el riesgo de transformación maligno es bajo y a la palpación es suave y llana. El color clínico resulta de una superficie engrosada por una capa de queratina o bien porque el estrato espinoso epitelial está engrosado.<sup>20-22</sup> (Fig. 12a)



- *Leucoplasia no homogénea*: su superficie es granular, agrietada o nodular; su palpación resulta similar a tocar cuero o piel. El color no es totalmente blanco, está moteado con manchas rojas; estas manchas se deben a que el epitelio se encuentra erosionado en estas zonas. A estas lesiones mixtas se les conoce como *eritroleucoplasias* o como *leucoplasias moteadas*. El riesgo de transformación maligna en estas lesiones es más alto.<sup>20-22</sup> (Fig.13a)

Hay otro tipo de leucoplasia no homogénea que tiene un riesgo de malignidad especialmente alto y es más común entre mujeres mayores; la *leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP)*, caracterizada por el desarrollo de múltiples placas de queratina con proyecciones superficiales rugosas.<sup>21</sup> (Fig. 14a)

La Sociedad Americana de Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) estima que más del 80% de las lesiones cancerizables en boca se presentan en forma de leucoplasia; y el 7% de ellas se convertirán en lesiones malignas aproximadamente 7 años después de su primer diagnóstico<sup>7</sup>. Mashberg *et al*/sugieren que la leucoplasia es la lesión más frecuente en boca, pero no la lesión más cancerizable.<sup>20</sup>

La etiología de las leucoplasias se relaciona con el uso de tabaco principalmente, además de la presencia de otros factores como son el consumo de alcohol, traumas locales, infección por *Candida albicans* y deficiencia de hierro<sup>20</sup>. Es una condición que afecta principalmente a personas mayores de 40 años, y es más frecuente entre hombres de 70 años.<sup>20-22</sup>

Aproximadamente el 70% de las leucoplasias se encuentran principalmente en bordes laterales de la lengua, bermellón labial, mucosa bucal, piso de boca, comisuras labiales y surcos alveolares.<sup>20-22</sup>

Histopatológicamente la mayoría de las leucoplasias se caracterizan por tener una capa de queratina engrosada sobre la superficie epitelial (hiperqueratosis), presentar o no el estrato espinoso hiperplásico o engrosado (acantosis) y un número variable de células de inflamación crónica dentro del tejido conectivo subyacente.<sup>20-22</sup> Sólo un 5 o 25% de ellas presentan displasia epitelial que denota una entidad cancerizable.<sup>22</sup>

Para gradificar la displasia presente en las leucoplasias utilizamos los siguientes criterios establecidos por la OMS en la clasificación elaborada en el 2005: <sup>23-24</sup>

<i>Criterios de arquitectura</i>	<i>Criterios de citología</i>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Estratificación epitelial irregular.</li><li>2. Pérdida de polaridad de las células basales.</li><li>3. Hiperplasia de células basales.</li><li>4. Clavos epiteliales en forma de gota.</li><li>5. Incremento en el número de mitosis.</li><li>6. Mitosis superficiales anormales.</li><li>7. Queratinizaciones individuales (disqueratosis)</li><li>8. Perlas de queratina dentro de las clavos epiteliales.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Variaciones anormales en el tamaño celular (anisonucleosis).</li><li>2. Variaciones anormales en la forma nuclear (Pleomorfismo nuclear).</li><li>3. Variaciones anormales en tamaño celular (anisocitosis).</li><li>4. Variaciones anormales en la forma celular (Pleomorfismo celular).</li><li>5. Radio núcleo-citoplasma aumentado.</li><li>6. Tamaño nuclear aumentado.</li><li>7. Mitosis anormales</li><li>8. Número y tamaño de nucléolos aumentados.</li><li>9. Hiperchromatismo.</li></ol>

La displasia se divide en 3 grados: leve, moderada y severa. Representa un espectro de cambios más que estadios identificables. La displasia leve se encuentra limitada al tercio bajo del epitelio (estrato basal) y presenta atípia celular mínima (Fig. 12b). La displasia moderada tiene alteraciones que abarcan el estrato basal y la mitad del espinoso con atípia marcada (Fig. 13b). Finalmente la displasia severa muestra alteraciones desde la capa basal hasta la superficie epitelial con una atípia celular muy marcada. (Fig. 14b) <sup>21-24</sup>

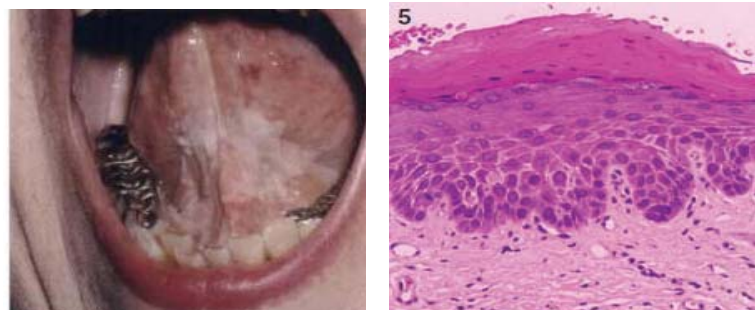


Fig. 12 a, b. Leucoplasia homogénea: en la imagen de la izquierda se muestran las características clínicas y en la de la derecha las histológicas.<sup>20, 23</sup>



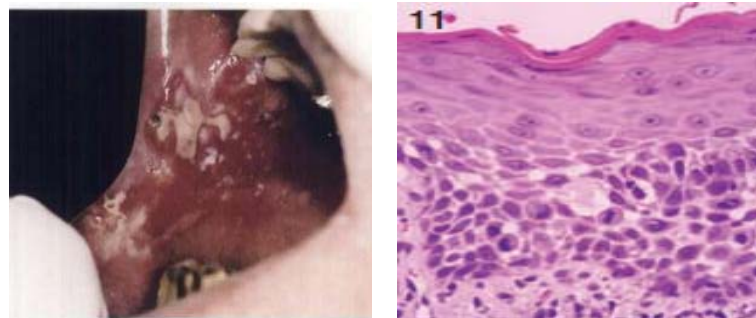


Fig. 13 a, b. Leucoplasia no homogénea (eritroleucoplasia): la imagen de la izquierda muestra las características clínicas y en la imagen de la derecha se muestran las características histológicas.<sup>20, 23</sup>

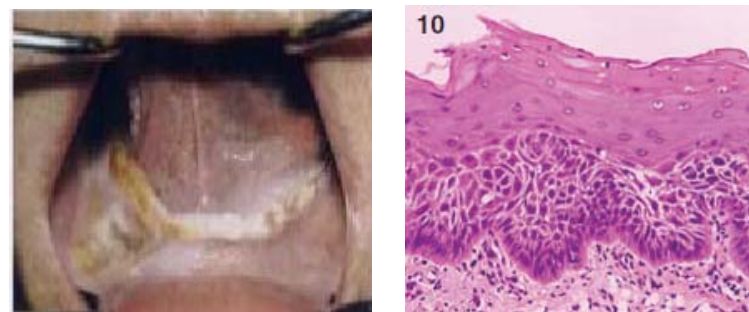


Fig. 14 a, b. Leucoplasia verrucosa: la imagen de la izquierda muestra las características clínicas y la del lado derecho las histológicas.<sup>20, 23</sup>

### 3.4.2. ERITROPLASIA

La OMS no ha cambiado mucho su definición desde 1978; se considera eritroplasia a la placa o mancha roja-aterciopelada que no puede ser caracterizada clínica o patológicamente como alguna otra condición. El primero en utilizar este término fue Queyrat para describir una lesión pre-cancerosa desarrollada en el pene.<sup>25</sup>

Clínicamente son máculas o placas rojas bien definidas, que miden típicamente menos de 1.5 cm de diámetro, aunque se han observado lesiones de hasta 4 cm, y tienen una textura aterciopelada o suave<sup>25</sup>. Pueden ser de dos tipos: la primera es de tipo granular, rojo-aterciopelado con áreas de tejido normal o queratinizado a su periferia (Fig. 15a); mientras que la segunda es lisa, roja con o sin áreas pequeñas queratinizadas y que puede presentar cambios en su tamaño. <sup>20-22</sup> (Fig. 16a)

Se presentan predominantemente en personas de 65 a 74 años de edad y no muestra una predilección por género muy marcada (1 mujeres:1.04 hombres)<sup>22, 25</sup>. Los sitios en donde comúnmente se presenta son paladar blando, piso de boca, lengua y mucosa bucal<sup>22, 25</sup>. Su etiología se asocia al consumo de tabaco y la ingesta de alcohol<sup>22, 25</sup>. A pesar de que esta lesión es menos común que la leucoplasia, tiene mayor potencial de ser severamente displásica; el 70 o 90% de las eritroplasias, son displasias severas o lesiones francamente malignas al tiempo de la biopsia inicial.<sup>20, 22, 25</sup>

Histopatológicamente se utiliza la gradificación mencionada para las leucoplasias; aunque es más probable que presenten displasias severas e inclusive carcinomas *in situ*, es decir, que todo el espesor del epitelio se encuentre afectado, aunque aun no haya destruido la membrana basal invadiendo al tejido conectivo<sup>22, 25</sup> (Fig. 15b y 16b). Esto se confirma por el estudio realizado por Shafer *et al* en el que de 64 biopsias obtenidas de 58 casos de eritroplasias, el 51% de las biopsias resultaron ser carcinoma *in situ*, 40% displasia severa y el 9% restante displasia moderada o leve.<sup>26</sup>

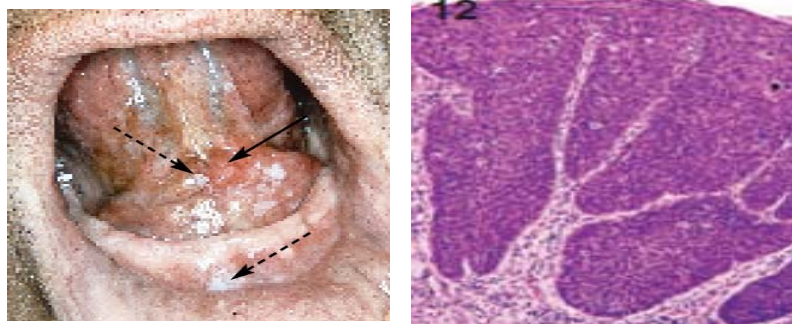
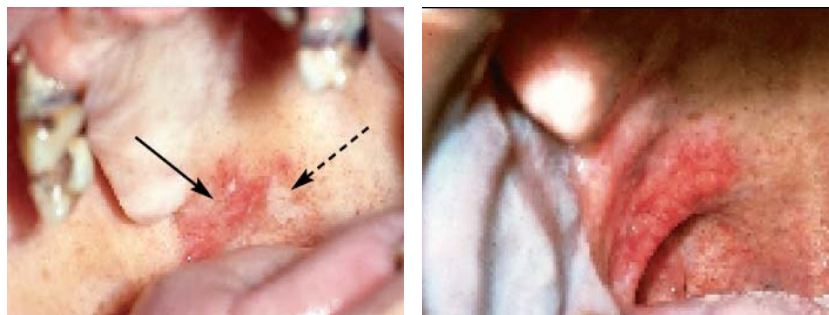


Fig. 15 a, b. Lesión eritroplásica en la base de la lengua; características clínicas e histológicas.<sup>20, 23</sup>



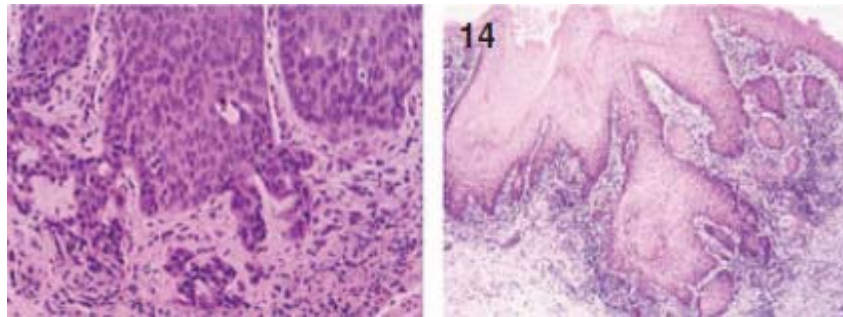


Fig. 16 a, b. Lesiones eritroplásticas en paladar blando y su imagen histológica.<sup>20, 23</sup>

El color rojo de las lesiones se explica porque el epitelio se encuentra atrófico o erosionado, ya que no hay producción de queratina y porque las estructuras vasculares están aumentadas en respuesta a la inflamación asociada al epitelio adelgazado.<sup>22</sup>

El siguiente esquema explica los cambios histopatológicos en el epitelio durante la leucoplasia y la eritroplasia.

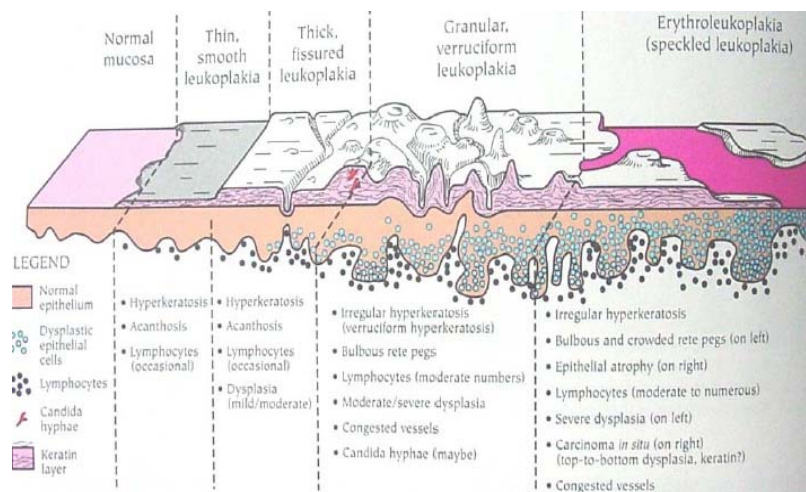


Fig. 17 En la parte superior de ella se observan las características de la mucosa normal, la leucoplasia homogénea, la leucoplasia no homogénea y la eritroleucoplasia.<sup>22</sup>



### 3.5. Características clínicas

La estadificación clínica de los pacientes se emplea para hacer referencia a la extensión de la enfermedad, para hacerla coincidir con el tratamiento adecuado y para poder dar un pronóstico aproximado al paciente. El sistema de estadificación para clasificar neoplasias, más utilizado es el protocolo TNM (T, tumor primario; N, ganglio linfático regional; M, metástasis a distancia), que designa el tamaño del tumor en centímetros, la presencia de linfadenopatía regional y la presencia de invasión tumoral<sup>22</sup>. Sin embargo este protocolo carece de otros datos muy importantes, como son: tiempo de evolución de la lesión, localización y grado de diferenciación de la misma.

Los criterios a utilizar en el registro TNM, son los que se enumeran a continuación:

<b>T: tumor primario</b>
T0: no hay evidencia de tumor primario Tís: carcinoma in situ T1: tamaño del tumor menor o igual a 2 cm T2: tamaño del tumor entre 2 y 4 cm T3: tamaño del tumor mayor de 4 cm T4: el tumor invade las estructuras adyacentes
<b>N: ganglio linfático regional</b>
N0: no hay ganglios palpables o sospechosos N1: ganglio sospechoso, palpable e ipsilateral N2: ganglio sospechoso, palpable, contralateral o bilateral N3: ganglio palpable, grande y fijo
<b>M: metástasis a distancia</b>
M0: no hay metástasis a distancia M1: evidencia clínica o radiográfica de metástasis

Estadaje clínico TNM del carcinoma en la cavidad bucal					
Estadio I	T1	N0	M0		
Estadio II	T2	N0	M0		
Estadio III	T3	N0	M0		
	T1	N1	M0		
	T2	N1	M0		
Estadio IV	T3	N1	M0		
	T1	N2	M0; T1	N3	M0
	T2	N2	M0; T2	N3	M0
	T3	N2	M0; T3	N3	M0
Cualquier categoría T o N con M1					

Clínicamente el CCE en etapas tempranas suele presentarse como una úlcera o mancha blanca-eritematosa elevada y asintomática; conforme va evolucionando la lesión puede presentar variaciones exofíticas (con una superficie típicamente irregular en forma fungoide, papilar o verrucosa); o endofíticas (que presentan una depresión en forma irregular, invasivas, en madriguera o ulcerada y en los 3 casos rodeadas por una mucosa indurada). En ambas, una vez que se ha infiltrado el tejido conjuntivo, aparecen como áreas induradas, firmes y con pérdida de movilidad del tejido.<sup>22</sup> (Fig.18)



Fig. 18 CCE en borde lateral de lengua, encía vestibular y paladar blando.<sup>20, 22</sup>

Aunque en los primeros estadios el paciente no reporta sintomatología; al progresar la enfermedad puede presentar parestesia y/o adormecimiento de la zona afectada; dificultad para masticar, hablar, deglutir o movilidad dental. Así como el aumento de tamaño de nódulos cervicales, que notifican la diseminación tisular.<sup>7</sup>



### 3.6. Histopatología

Histopatológicamente se observa que todo el espesor del epitelio está invadido por células atípicas y que el orden de estratificación del mismo está completamente alterado, porque las células atípicas destruyen la membrana basal y penetran al tejido conjuntivo. El CCE se caracteriza por la presencia de perlas de queratina, islas invasoras y cordones de células epiteliales atípicas. Además de que hay una angiogénesis en el tejido conjuntivo adyacente y ocasionalmente fibrosis densa (desmoplasia).<sup>22</sup>

Aunque todos los carcinomas pueden causar metástasis, su potencial para hacerlo, está relacionado con la variedad histológica que posean<sup>22</sup>. La variedad histológica se relaciona con la magnitud (grado) de diferenciación que presentan las células tumorales y la similitud entre la arquitectura del tejido y el epitelio plano estratificado normal. Esta magnitud tiene de I a III grados. Los tumores menos diferenciados reciben los mayores números (III).<sup>22</sup>

Los tumores que producen mucha queratina y rasgos de maduración de células basales a queratinocitos se consideran **bien diferenciados, de bajo grado o de grado I** (Fig. 19); aquellos que no producen queratina pero en los cuales el epitelio aún es reconocible como plano estratificado se consideran **moderadamente diferenciados, grado medio o grado II** (Fig. 20) y los tumores que no producen nada de queratina, tienen poco parecido con el epitelio plano estratificado, muestran una significativa falta de patrón estructural normal, cohesión celular y anormalidades celulares extensas se designan como **poco diferenciados, de alto grado, grado III o anaplásicos**<sup>22</sup> (Fig.21).



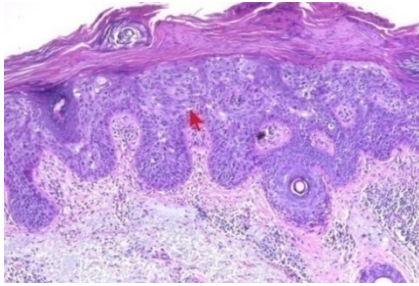


Fig. 19 Muestra las características de un carcinoma bien diferenciado: gran cantidad de queratina en el estrato superior, perlas queratinizadas entre el epitelio y membrana basal intacta.

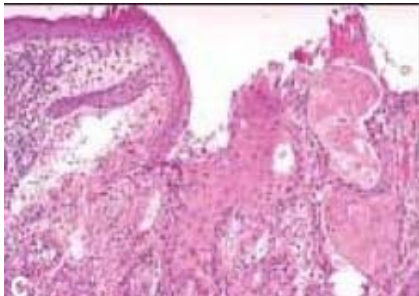


Fig.20 Carcinoma moderadamente diferenciado; hay menos cantidad de queratina en la capa superficial, la estructura del epitelio no se aprecia tan claramente y la atipia celular es mucho mayor.

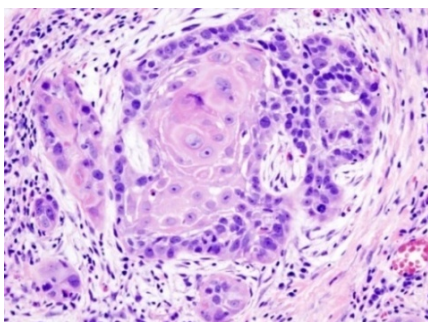


Fig. 21 Muestra un carcinoma poco diferenciado: la queratina sólo está presente en perlas, hay pérdida de cohesión entre las células, alteraciones en su estructura y forma; por último la estratificación epitelial se ha perdido.



---

## Capítulo IV.

### 4. DETECCIÓN DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Para que se puedan identificar a los pacientes con alteraciones en el patrón epitelial normal que sugieran procesos malignos, es necesario que el personal de salud realice una serie de exámenes que le permitan visualizar estos cambios. Como medidas estructuradas que ayudan a identificar estas alteraciones, encontramos dos tipos de pruebas que pueden ser realizadas<sup>6</sup>:

- Tamizaje. La realización de tamizaje para estudiar una enfermedad implica la realización de una o varias pruebas a las personas que aparentemente se encuentran libres de ese padecimiento, para que de esta forma, se identifiquen los casos presentes dentro de una población aparentemente sana (sin síntomas)<sup>6</sup>.
- “Case finding” (diagnóstico). Existen otro tipo de pruebas aplicadas a pacientes que ya presentan signos y síntomas, con la finalidad de establecer un diagnóstico más certero y brindarle entonces al paciente un tratamiento<sup>6</sup>.

#### 4.1. Pruebas basadas en espectro visible

##### 4.1.1. EXAMEN ESTOMATOLÓGICO CONVENCIONAL (EEC)

La detección temprana del CCE se encuentra en manos generalmente del dentista; quien a través de la exploración de cavidad bucal, cabeza y cuello deberá identificar aquellas alteraciones en la anatomía propia de la zona que puedan ser consideradas como signos de lesiones cancerizables.

Para llevar a cabo lo anterior, se debe de realizar un examen estomatológico elemental. Éste es un procedimiento sencillo que se hace de forma *cuidadosa y ordenada* y que consiste en explorar la cavidad bucal y estructuras adyacentes a ella<sup>27</sup>.

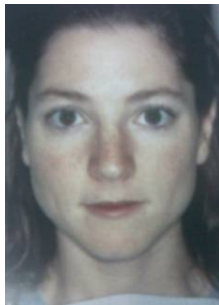




#### 4.1.1.1. Examen extraoral

Este examen consiste en inspeccionar cabeza y cuello; así como en la palpación de linfadenopatías de la región cervical. Para realizar el examen de una manera adecuada se recomienda lo siguiente:

- ∞ elaborar una buena historia clínica médica y dental del paciente que nos permita obtener la información necesaria de su salud general y oral; para identificar de esta manera factores de riesgo y hábitos de salud (consumo de alcohol y tabaco) que puedan contribuir al desarrollo de la carcinogénesis.
- ∞ antes de iniciar el examen se le pide al paciente que retire los accesorios que puedan interferir en la revisión de su cara y boca como son anteojos, aretes, cadenas y prótesis removibles.
- ∞ el observador deberá de llevar a cabo el examen bajo una fuente de iluminación adecuada y con guantes desechables para realizar la palpación de las zonas.



El paciente debe colocar su cabeza derecha y mirar hacia el frente. Se realiza una inspección visual observando asimetrías faciales, cambios de color o textura en la piel.

Fig. 22 Posición ideal del paciente para la exploración extraoral<sup>15</sup>

Durante este examen se deben valorar los músculos de la masticación (temporales, maseteros y pterigoideos externos); así como la articulación temporomandibular (Fig. 23a).

Para el examen de las cadenas ganglionares cervicales se debe de recordar que en condiciones normales no son palpables porque son: pequeños, móviles y discretos. De manera general los nodos que a la palpación son suaves, blandos, pequeños y móviles suelen estar asociados a procesos infecciosos agudos o recientes; mientras que los que se palpan fijos, duros e incluso grandes sugieren una infección crónica o malignidad.<sup>27</sup>

Los ganglios que deben de revisarse son los submentonianos (Fig. 23c), submandibulares (Fig. 23d), parotídeos, preauriculares, auriculares posteriores, occipitales y cervicales.



Fig. 23 a, b, c. Se muestran los diversos pasos del examen extraoral. <sup>15</sup>



Fig. 23 d, e. Serie de pasos que muestran la exploración de cadenas ganglionares de cabeza y cuello.

Los nodos *preauriculares* y *parotídeos* se palpan por delante del tragus de la oreja (Fig. 23a), los *auriculares posteriores* por detrás de la oreja (Fig. 23b), los *occipitales* se palpan colocándose por detrás del paciente, los nodos *cervicales superficiales* se palpan cuando el operador se coloca a un lado del paciente y le pide que gire la cabeza hacia el lado opuesto de los nodos a examinar, siguiendo al músculo esternocleidomastoideo (Fig. 23d). Toda la palpación debe realizarse con ayuda de los dedos índices, medios y anulares.<sup>27</sup>

#### 4.1.1.2. Examen intraoral

Para llevar a cabo este examen es necesario contar con una buena iluminación, un espejo dental o abatelenguas y un par de gasas. La mucosa de la cavidad oral debe de estar lo más seca posible para que el operador pueda identificar claramente diferencias que puedan presentarse en ella. El orden puede modificarse según la preferencia del operador; pero se recomienda iniciar por el mismo lugar y seguir siempre un orden predeterminado para no pasar por alto la exploración de alguna zona<sup>27</sup>.

Se inspeccionan los labios y comisuras labiales, primero cuando estos se encuentran cerrados. Se observa que sean simétricos, si presentan cambios de color o textura.



Fig. 24 Exploración de mucosa labial superior e inferior <sup>28</sup>

Se inspecciona la mucosa labial superior e inferior; buscando cambios de color o textura. También se examina el borde bermellón de color rojo y se observa su forma e integridad. Inmediatamente después se realiza la palpación digital de cada uno de los labios, colocando el dedo índice en la parte superior de ellos y el pulgar en la inferior, haciendo movimientos de uno contra otro lado con moderada presión. (Fig. 24)

A continuación se revisa la mucosa bucal de ambos lados observando si hay lesiones, cambios de color, etc. También es importante revisar el conducto de excreción de la glándula parótida. También se deben de revisar los surcos vestibulares posteriores y por visión indirecta el espacio retromolar.<sup>27</sup>



Fig. 25 Mucosa bucal <sup>28</sup>



Se inspecciona la encía por vestibular, por lingual y por palatino. Poniendo atención para identificar decoloraciones, abscesos u otras lesiones. En pacientes desdentados se revisan los rebordes alveolares.

Fig. 26 Mucosa de la encía <sup>28</sup>



Posteriormente se realiza el examen del paladar duro y blando, observando simetría, color y presencia de lesiones.

Fig. 27 Mucosa del paladar duro <sup>28</sup>

Después, se realiza la inspección de la orofaringe. Se toma en cuenta: tonsilas palatinas, úvula y pilares anteriores y posteriores. Lo que se debe de buscar es la presencia de signos de infección o enrojecimiento.<sup>27</sup>



Para facilitar la inspección de esta zona se debe de comprimir la lengua hacia abajo con un abatelenguas. La palpación del paladar debe de hacerse de adelante hacia atrás.

Fig. 28 Orofaringe; se observan la úvula, los pilares anteriores y posteriores. <sup>28</sup>



Fig. 29 Exploración de la lengua: dorso y bordes laterales <sup>28</sup>

Se realiza a continuación la inspección de la lengua; primero se ve el dorso, después con ayuda de una gasa se toma la punta y se le pide al paciente que la mueva hacia un lado para inspeccionar los bordes laterales, en busca de: diferencias papilares, asimetrías y lesiones. <sup>27</sup>



Fig. 30 Exploración de cara ventral de la lengua y el piso de boca <sup>28</sup>

Se inspecciona la cara ventral de la lengua, observando características de la mucosa y de las venas de ésta.

El piso de boca se inspecciona pidiéndole al paciente que con la punta de la lengua toque su paladar y con ayuda del abatelenguas o espejo se observan los bordes laterales. Se debe visualizar la salida de los conductos de las glándulas submaxilares y sublinguales.<sup>27</sup>



Finalmente se palpan tejidos blandos como son las glándulas submentoniana y submandibular; buscando asimetrías, nódulos o bordes irregulares. La palpación de esta zona es bimanual tratando de identificar alguna alteración (ránula, sialolitiasis).<sup>27-28</sup>

Fig. 31 Exploración de tejidos blandos de piso de boca <sup>28</sup>

Al detectarse una lesión en la cavidad oral mediante el examen visual, es necesario identificar si es causada por algún factor irritativo (prótesis mal ajustada, borde cortante de alguna restauración, etc.) o bien por inflamación o trauma local. Primero se debe de eliminar la causa que origina la lesión y se recomienda esperar de 2 a 3 semanas para dar tiempo a que se recupere el tejido; en caso de que este no lo haga entonces se recomienda realizar una biopsia.<sup>7, 20</sup>

Algunas publicaciones sugieren que el examen estomatológico convencional tiene un valor limitado como método para detectar lesiones cancerizables o CCE temprano. Sin embargo, Lingen *et al* menciona que el EEC puede ser útil en el descubrimiento de algunas lesiones por ser el más accesible y fácil de realizar.<sup>6</sup>



#### 4.1.2. AZUL DE TOLUIDINA (AT)

Este colorante pertenece a las tiacinas del grupo de metacromáticos básicos. Está compuesto por cloruro de zinc. Es soluble en agua y alcohol, cuando se encuentra en solución es de color azul o violeta y puede ser aplicado como enjuague o bien de forma tópica. Es peligroso si se ingiere y ligeramente tóxico para los fibroblastos.<sup>29-31</sup> Por esta última característica y para propósitos similares se utiliza el azul de metileno.<sup>32</sup>

El AT se ha utilizado desde 1960, el primero en aplicarlo fue Sherwin, y desde entonces es ampliamente conocido en casi todo el mundo<sup>27</sup>; sin embargo la FDA de los Estados Unidos no ha permitido su comercialización como auxiliar en la identificación de lesiones premalignas.<sup>6</sup>

Al principio se aplicaba localmente en forma de enjuague bucal, sin la ayuda de alguna otra sustancia; pero los resultados que se obtenían de estas pruebas no eran muy confiables debido a que la tinción se adhería a tejidos irregulares de la cavidad oral (v.g papilas linguales y surco gingival)<sup>6</sup>. Fue Mashberg, quien propuso la técnica actual con la que se utiliza la tinción; la cual consiste en dar un enjuague con agua (5ml) al paciente para limpiar los residuos durante 10 segundos; después se realiza otro enjuague durante 20 segundos con ácido acético al 1%; seguido por un enjuague de agua durante 20 segundos. Después se aplica AT al 1% por 20 segundos, se realiza otro enjuague con ácido acético al 1% por 60 segundos y finalmente antes de hacer la exploración al paciente se le pide que se enjuague por última vez con agua durante 20 segundos.<sup>29-34</sup>

El AT está indicado como auxiliar para identificar lesiones cancerizables que no están muy diferenciadas clínicamente, para facilitar el sitio de selección de biopsia, valorar pacientes con historial previo de carcinoma, delimita márgenes tumorales y tumores satélites y detecta carcinomas *in situ* y pequeñas lesiones invasivas.<sup>4, 6, 29-34</sup>

Tiene gran afinidad por los núcleos celulares que son metabólicamente muy activos, es decir, con ADN o ARN (lo que es causado por un aumento en la mitosis) y por la pérdida de cohesión celular<sup>4, 6</sup>. Estudios recientes elaborados por Zhang *et al*/determinaron que el AT tiñe preferentemente lesiones que poseen alto grado de displasia y con patrones moleculares de alto riesgo (LOH), sugiriendo que se puede identificar qué lesión



cancerizable tiene mayor capacidad de progresar a carcinoma<sup>29</sup>. Epstein *et al*/mencionan en su artículo que la LOH en secuencias genéticas de determinados cromosomas (3p14, 9p21 y 17p) favorecen el inicio de la carcinogénesis.<sup>19</sup>

Clínicamente la tinción de AT puede presentarse en 2 intensidades: azul oscuro y azul pálido<sup>27</sup>. Esta característica del colorante hace que se presente una gran controversia por la cantidad de falsos positivos que se obtienen debido a que hay autores que toman como resultado positivo la tinción de azul pálido mientras que otros sólo toman como resultado positivo la tinción azul oscuro<sup>6</sup>. Un estudio reciente elaborado por Huber *et al*/sugiere que solamente los resultados en azul oscuro deben ser tomados como positivos porque ellos encontraron que los CCE se teñían en ese color, mientras que las lesiones benignas lo hacían en color azul pálido.<sup>33</sup>

El uso de AT en la práctica clínica tiene las ventajas de ser un método sencillo e indoloro, de un bajo costo y el tiempo que se requiere para utilizarlo es mínimo; aunque desafortunadamente no sustituye la biopsia y no tiñe lesiones queratósicas.<sup>27, 29-33</sup>

#### 4.1.3. REFLECTANCIA TISULAR (ViziLite®, MicroLux DL®)

La reflectancia tisular ha sido utilizada desde hace mucho tiempo como auxiliar de diagnóstico durante el examen de la mucosa cervical, ayudando a detectar lesiones "acetoblancas" que indican ser de naturaleza maligna. Es aplicada bajo el principio de que el epitelio normal tiene pocas proteínas y una relación núcleo-citoplasma de 2:1; al utilizar ácido acético (agente que deshidrata el citoplasma celular), las células anormales (que suelen tener la relación núcleo-citoplasma alterada) son observadas más definidamente y en los epitelios anormales (que tienen abundantes proteínas) las proteínas son coaguladas.<sup>6, 33-35</sup>



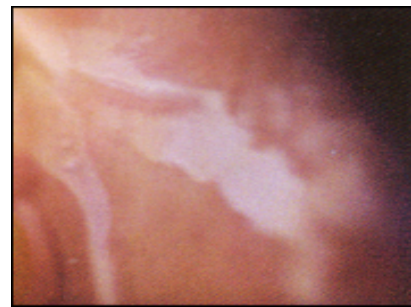
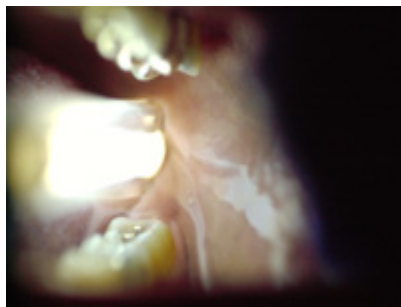
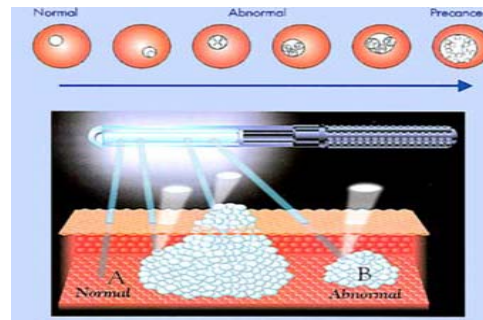


Fig. 32 Reflectancia tisular y lesiones "acetoblancas" en mucosa yugal.

De esta manera se forma un epitelio escamoso opaco que aparece como un área plana, blanca y mate, que oculta al tejido conjuntivo. Esto causa una alta densidad nuclear que se refleja en cambios de las propiedades de reflexión óptica del epitelio. La lesión es tanto más blanca cuanto más grueso y más rico en proteínas es el epitelio, fenómeno que va paralelo al mayor grado de lesión.<sup>6, 34-35</sup>

En años recientes, esta técnica se ha adaptado para ser empleada en cavidad oral. Debido a que se han realizado estudios que proponen que el epitelio de la cavidad oral tiene características similares a los del epitelio cervical bajo un enjuague de ácido acético y bajo la visualización de una fuente de luz blanca y difusa<sup>6</sup>. Lo encontramos bajo el nombre de Vizilite™<sup>®</sup> o bien como MicroLux DL<sup>®</sup>.<sup>6, 36</sup>

Los 2 sistemas trabajan de manera similar; consisten de 2 componentes básicos que son: el enjuague de ácido acético al 1% (de sabor frambuesa) y la examinación visual bajo una fuente de luz blanca, de baja intensidad y difusa.<sup>35-36</sup>





Fig. 33 Presentación de ViziLite® y MicroLux®

ViziLite® emplea como fuente de luz, una cápsula de plástico flexible que sólo puede ser utilizada una sola vez, que contiene ácido acetilsalicílico y que en su interior tiene una pequeña ampolleta de vidrio con peróxido de hidrógeno. Estos componentes se activan al agitarse, lo que produce una luz azul-blancuecina, que dura 10 minutos aproximadamente, y con longitudes de onda de 430 y 580 nm.<sup>34</sup>



Mientras que MicroLux DL®, utiliza como fuente de luz una lámpara LED (diodo emisor de luz) que emite luz azul-blancuecina. Funciona con baterías, puede utilizarse varias veces y se puede desinfectar.<sup>6, 36</sup>

Fig. 34 Fuentes de luz utilizadas en reflectancia tisular<sup>35</sup>

La presentación de los productos es en raciones que son utilizadas exclusivamente para un paciente: frasco de 30 ml de enjuague de ácido acético, la tinción TBlue® (similar al azul de toluidina), un retractor y una cápsula luminosa (en el caso del ViziLite®); y de un frasco de 30 ml de enjuague de ácido acético con la lámpara LED en el caso del MicroLux DL®.



La técnica de aplicación consiste en que el paciente debe de realizar un enjuague durante 30 o 60 segundos con la solución de ácido acético al 1% y escupirla una vez transcurrido el tiempo necesario; posteriormente se debe oscurecer el lugar en donde se realizará el examen, para finalmente elaborar una exploración de la cavidad oral bajo la fuente de luz. Las estructuras sanas se observan de un color ligeramente azulado mientras que las displásicas se observan de color blanco. Con el ViziLite® una vez terminado el examen estomatológico, se puede inspeccionar de nuevo un área sospechosa con ayuda de la tinción de TBlue®, lo que ayuda a confirmar los datos obtenidos y tomar la decisión de realizar una biopsia.<sup>30, 33-35</sup>

Sin embargo hay lesiones benignas (leucoedema, irritación friccional y mucositis liquenoide) que aparecen positivas ante estas técnicas. Para poder hacer una identificación correcta de este tipo de lesiones debemos observar la anatomía y simetría que hay en la mucosa del paciente, porque el epitelio que se encuentra muy queratinizado debido a una causa friccional o a una inflamación crónica suele reflejar la luz de manera difusa y aparecer "acetoblanco".<sup>6, 36-38</sup>

Desde que aparecieron estos sistemas en el mercado se han realizado varios estudios que han puesto a prueba sus cualidades para determinar la eficacia y conocer su confiabilidad para realizar pruebas de tamizaje. A cerca del MicroLux DL®, se menciona en las revisiones realizadas por *Lingen et al* y *Patton et al*, que no hay bibliografía que valide la utilización de este producto<sup>6, 36</sup>. De ViziLite por otro lado podemos mencionar los estudios realizados por *Epstein et al* y *Ram et al*, que después de evaluar a varios pacientes que presentaban lesiones clínicamente ya detectadas, con este sistema, concluyeron que al utilizarlo pudieron identificar los márgenes y forma de las lesiones de forma más clara debido a que éstas se veían más brillantes; por lo que el uso de esta tecnología como auxiliar en el examen bucal de un paciente de alto riesgo facilitaba la identificación de lesiones cancerizables; desafortunadamente sólo un tercio de las lesiones que detectaron, fueron corroboradas con la realización de la biopsia; así que los resultados obtenidos no pueden ser tomados como confiables.<sup>30, 34</sup>

Por otro lado los resultados mostrados en las investigaciones realizadas por *Farah et al* y *Oh et al* concluyen que el uso del enjuague de ácido acético puede tener un valor positivo para los exámenes de tamizaje, ayudando a mejorar las condiciones de la mucosa previas al EEC; sin embargo, mencionan que este sistema de visualización hace la identificación de lesiones más difícil porque no discrimina entre lesiones queratinizadas, inflamatorias, cancerizables e inclusive CCE, creando distracciones en la mucosa oral. Además de ellos consideran como desventaja en la utilización del producto que es muy caro y solo puede ser utilizado una vez.<sup>37, 38</sup>

Estos sistemas están indicados como una herramienta auxiliar durante el examen estomatológico estándar de la mucosa oral. El sistema ViziLite® recibió el permiso de la FDA en noviembre del 2004 para ser comercializado como auxiliar de la examinación visual convencional de la mucosa bucal en pacientes considerados de alto riesgo por parte de los profesionales de la salud. Sus aplicaciones están orientadas a que el clínico tenga una mejor visualización del área de lesión; principalmente de aquellas que sean clínicamente blancas como son: las leucoplasias, leucoeritroplasias y líquen plano. Dentro de sus aplicaciones se encuentran:

- Identificar lesiones incipientes que bajo la luz incandescente no están bien definidas.
- Determinar claramente márgenes de lesiones leucoplásica presentes.
- Asistir al clínico para determinar que zona de la lesión es más representativa y poder realizar una biopsia de ella (para el uso de TBlue® en ViziLite®).



Fig. 35 Lesión en encía vestibular bajo la visualización con ViziLite®: mucosa normal, bajo fuente de luz y con TBlue®.<sup>35</sup>

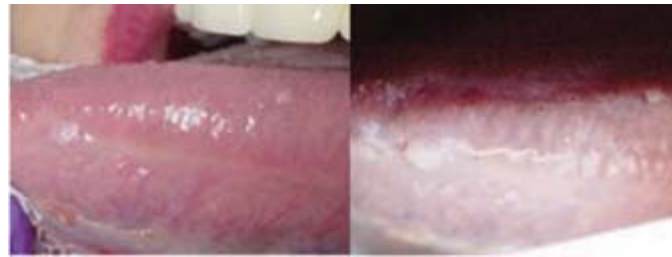


Fig. 36 Lesión en borde lateral de la lengua bajo visualización de MicroLux DL®.

Una vez que se ha identificado clínicamente la presencia de una lesión cancerizable o CCE, lo que se debe de realizar es una biopsia de la zona afectada, para este procedimiento ambos sistemas son un asistente que ayuda a determinar cual es la porción más representativa de la lesión y así poder realizar un correcto procedimiento que permita al histopatólogo realizar un diagnóstico certero. <sup>6, 36</sup>

De igual manera ambos sistemas permiten realizar una evaluación y monitoreo en personas que ya fueron diagnosticadas con CCE y de esta manera estar al pendiente de posibles recidivas. <sup>30, 33-35</sup>

En resumen, no hay evidencia confiable que apoye el uso de la reflectancia tisular como auxiliar en la detección de lesiones cancerizables que no son identificadas bajo luz incandescente. Son necesarios más estudios para determinar aspectos relacionados a la sensibilidad y especificidad de esta tecnología en correlación con las características clínicas, citológicas e histológicas de las lesiones epiteliales observadas; así como para investigar la habilidad de estas herramientas para detectar lesiones cancerizables y CCE temprano que no sean visibles al EEC.

## 4.2. Pruebas basadas en autofluorescencia (VELScope®)

### 4.2.1. DEFINICIÓN DE AUTOFLUORESCENCIA

Los tejidos orales tienen la propiedad de ser fluorescentes bajo determinadas fuentes de luz que emiten longitudes de onda corta específicas (lámpara láser o lámpara de filtro),

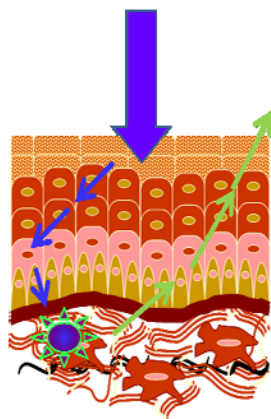


debido a la naturaleza de sus componentes. Cuando hay alguna alteración morfológica o bioquímica en estos componentes, se producen cambios en la fluorescencia de los tejidos.

A esta propiedad inherente de los tejidos orales es a lo que se le denomina *autofluorescencia* (Fig. 37). Ésta es producida porque las células de los tejidos poseen moléculas a las que se les conoce como *fluoroforos* y que al interactuar con la luz emitida a específicas longitudes de onda, induce fluorescencia en ellos.<sup>8</sup>

Dentro de los tejidos orales también se encuentran otro tipo de partículas que actúan de manera antagonista, es decir, absorben la luz de excitación y no la emiten, a estas partículas se les denomina como *fluorocromos*.<sup>39, 40</sup>

La energía en forma de fotón de luz que proviene de una lámpara, activa los fluoroforos; como consecuencia el fluoroforo se excita para relajarse liberando un fotón de reemisión.



La longitud de onda del fotón que causa la activación, es a lo que se le conoce como *longitud de onda de excitación*; la longitud de onda del fotón emitido es la *longitud de onda de emisión*. De esta manera tenemos que hay 2 tipos de espectros de fluorescencia: un espectro de emisión y otro de excitación.<sup>8</sup>

Fig. 37 La interacción de una fuente de luz con longitudes de onda específicas con el epitelio oral provoca autofluorescencia

#### 4.2.1.1. Componentes estructurales

Varios de los fluoroforos endógenos son proteínas estructurales que se encuentran formando parte de los tejidos blandos de la boca. La encía, lengua, paladar y mucosa en general; están formados por un epitelio con una capa superficial de queratina y por un estrato basal y tejido conectivo en donde podemos encontrar proteínas como el colágeno



y la elastina. Además de estas proteínas, se encuentran también aminoácidos aromáticos (fenilalanina, triptófano y tirosina); que participan en la síntesis de melaninas, que son las sustancias que se encargan de determinar la pigmentación de la piel y en este caso de las mucosas (pigmentación racial o fisiológica).<sup>8, 40</sup>

La excitación y emisión máxima de los elementos estructurales se muestra a continuación:

<i>Fluoroforo</i>	<i>Excitación máxima (nm)</i>	<i>Emisión máxima (nm)</i>
Fibras de colágeno	325	400
Matriz de colágeno	280, 265, 330, 450	310, 385, 390, 530
Fibras de elastina	325	400
Matriz de elastina	350, 410, 450	420, 500, 520
Triptófano	280	350
Tirosina	No determinada	300
Fenilalanina	No determinada	280

#### 4.2.1.2. Cofactores metabólicos

Dentro de los cofactores metabólicos se encuentran el flavín adenin dinucleótido (FAD) y el nicotín adenin dinucleótido (NAD); su presencia está asociada con cambios bioquímicos en el metabolismo celular, por ser enzimas o coenzimas distribuidas ampliamente a través de todo el cuerpo humano y por participar en reacciones de óxido-reducción.<sup>8, 39-40</sup>

<i>Fluoroforo</i>	<i>Excitación máxima (nm)</i>	<i>Emisión máxima (nm)</i>
NADH	290, 340	440, 450
FAD	450	515

#### 4.2.1.3. Bacterias

Dentro de la cavidad oral es común que existan millones de bacterias, todas de cientos diferentes tipos. Algunas de estas bacterias tienen la capacidad de presentar fluorescencia debido a un pigmento que producen llamado porfirina (protoporfirina IX). Algunas de ellas son la *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogénica* y *Porphyromona gingivalis*. Estos microorganismos están asociados con la periodontitis. Otras especies de bacterias que



producen fluorescencia son los *Bacteroides*, *Propionibacterum*, *Clostridium*, *Actinomyces* y *Pseudomonas*.<sup>40</sup>

Fluoroforo	Excitación máxima (nm)	Emisión máxima (nm)
Porfirinas	400	690

Existen otros fluoroforos tisulares que bajo luces especiales pueden presentar fluorescencia; entre estos se encuentran la piridoxina (vitamina B6), la lipofuscina y los gránulos de los eosinófilos.<sup>8</sup>

Todos los elementos antes mencionados excitados bajo luz azul de 400 a 460 nm, tienen la propiedad de fluorescer dentro del espectro de color verde; la mucosa de los tejidos orales es de color verde-manzana cuando se encuentra sana (Fig. 38 a, b, c). En el caso de las bacterias que se localizan en la lengua y placa dentobacteriana, la fluorescencia se encuentra dentro del espectro naranja y rojo. (Fig. 39 b, c) 38-40

Hay otros componentes que de manera natural disminuyen la fluorescencia de los tejidos orales, porque absorben la luz (fluorocromos) y dan como resultado un área oscura cuando se visualizan con luces azules; dentro de estos componentes se encuentran: <sup>8, 39</sup>

- ∞ Melanina
- ∞ Hemoglobina (sangre)



Fig. 38 a, b, c. Autofluorescencia de mucosa labial, encía insertada y mucosa bucal

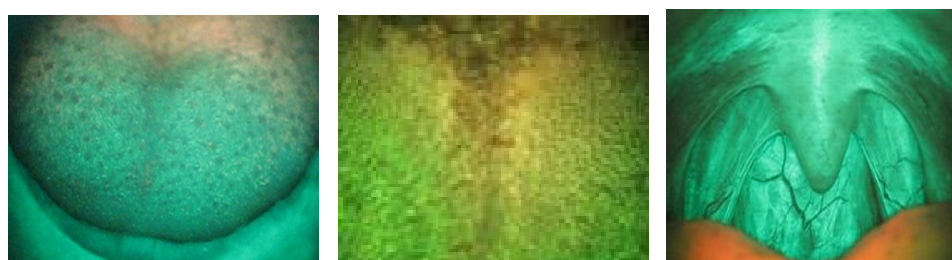


Fig. 39 a, b, c. Autofluorescencia en dorso de la lengua (limpia y saburral) y orofaringe.



#### 4.2.2. APLICACIÓN PARA VISUALIZAR CAMBIOS EPITELIALES

La interacción de la luz con los tejidos puede ser observada en cambios de luminosidad provocados por alteraciones en la estructura y actividad metabólica de las áreas que son inspeccionadas. Los tejidos que están sanos bajo la visualización de *autofluorescencia* son verdes, aunque algunas zonas que por naturaleza son más queratinizadas o más vascularizadas se ven ligeramente oscuras. La lengua puede tener una coloración roja o naranja debido a que en sus criptas se acumulan alimentos y bacterias.<sup>8, 14, 39</sup>

Cuando hay pérdida de autofluorescencia en los tejidos, hay un indicio de que están ocurriendo alteraciones bioquímicas y morfológicas en la distribución intrínseca de fluoroforos.<sup>15</sup>

Estos cambios pueden ser provocados por:

1. La ruptura de la matriz de colágeno.
2. La disminución de concentración de flavín adenin dinucleótido (FAD) por un incremento en la actividad metabólica.
3. El aumento en la dispersión de luz por parte de los núcleos, ya que disminuye el número de fluoroforos excitados; y por
4. El incremento en el flujo sanguíneo; él cual absorbe la luz y disminuye la fluorescencia.

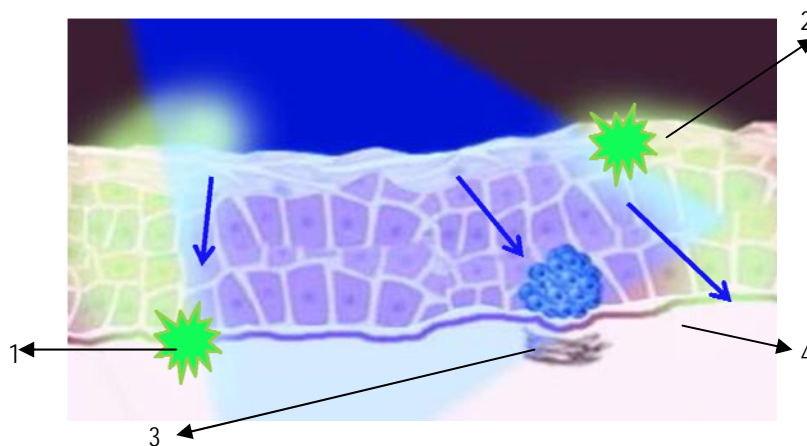


Fig. 40 Muestra los cambios en la autofluorescencia provocados por alteraciones en la estructura normal del epitelio.<sup>15</sup>





Hace 30 años aproximadamente, se observó por primera vez que la autofluorescencia de los tejidos podía ser utilizada para detectar cambios neoplásicos. En 1987, Yang investigó la autofluorescencia en varios tejidos, usando una longitud de onda de excitación de 365 nm, notó que había una diferencia en el espectro de fluorescencia de un tejido sano y de uno neoplásico.<sup>8</sup>

La visualización por fluorescencia consiste en exponer a los fluoroforos naturales de los tejidos a específicas longitudes de onda para provocarles una excitación. La presencia de alteraciones celulares cambiara la concentración de los fluoroforos haciendo que la absorción y dispersión de la luz sea diferente; dato que se observa como cambios en el color con el que son percibidos.<sup>6</sup>

La visualización por autofluorescencia ha sido auxiliar de diagnóstico para detectar lesiones malignas de órganos como: esófago, pulmones, cerebro, piel, bronquios y cervix. Recientemente esta misma tecnología ha sido adaptada en una herramienta de mano que puede valorar en tiempo real la autofluorescencia de los tejidos en cavidad oral.<sup>9, 39-41</sup>

El VELScope® (Visually Enhanced Lesion Scope) es un dispositivo óptico simple y portátil que puede ser empleado para observar de forma directa si un paciente tiene cambios en su mucosa bucal, aparentemente sana, y para visualizar la pérdida de autofluorescencia que se produce cuando hay procesos patológicos.<sup>15, 42</sup>

Fue desarrollado con la colaboración del Instituto Nacional de Salud (NIH), el Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NADCR), la compañía LED Diagnósticos Médicos Inc. con sede en Vancouver y la Agencia de Cáncer de la Columbia Británica (BCCA) que aportaron los recursos humanos, monetarios y tecnológicos para realizar la investigación y crear un dispositivo que aplicara el principio de autofluorescencia en cavidad oral. <sup>42</sup>

El VELScope® emite luz azul en un rango de longitud de onda de 400 a 460 nm. El operador observa directamente, a través de un ocular que se encuentra en la pieza de mano, los cambios de coloración en la mucosa. El halo de luz permite que se exciten los fluoroforos que se encuentran dentro de la célula haciendo que absorban energía; la cual



es reemitida como fluorescencia visible, al removerse la luz azul, la fluorescencia del tejido desaparece<sup>15</sup>. Los cambios en la fluorescencia natural del tejido reflejan la dispersión de la luz en los tejidos sanos y en los enfermos, en estos últimos, los cambios que se dan a nivel estructural, morfológico y bioquímico indican un cambio en la naturaleza del tejido.<sup>42</sup>

El VELScope® consta de las siguientes partes:

1. Es la fuente de luz que utiliza una lámpara arc X-Cite 120, EXFO de 120 W. (MH)
2. Guía de luz líquida, que es una fibra óptica de 3 mm encargada de conducir la energía de la fuente lumínica a la pieza de mano. (LLG)
3. Lente colimador. (L1)
4. Filtro de excitación que selecciona luz de longitud de onda corta. Se encuentra centrado a 425 nm y permite el paso de 60 nm; por lo que el aparato tiene un espectro de excitación de 405 a 436 nm. (EX)
5. Espejo dicroico. Selecciona el paso de luz de un rango pequeño de longitud de onda y refleja aquellas que no necesita. Es del color de la luz que refleja (azul). (DM)
6. Mucosa oral, lugar a donde llega el cono de luz azul que se encarga de excitar a los fluoróforos tisulares. (OM)
7. Filtro de emisión, que permite el paso de la luz reemitida por la mucosa oral, que puede ser verde o rojo-naranja.(EF)
8. Filtro notch encargado de dividir el espectro de fluorescencia emitido por los tejidos para que el operador pueda apreciar los componentes verdes y rojo-naranja.(NF)

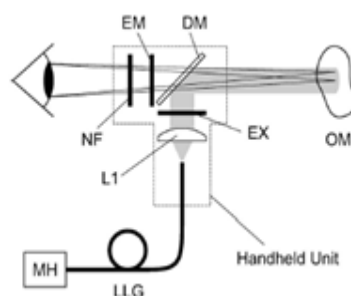


Fig. 41 Esquema que muestra las partes que forman la herramienta. <sup>15,42</sup>



La longitudes de onda a las que trabaja el aparato fueron determinadas previamente en investigaciones realizadas por *Utzinger et al* y se consideran las óptimas para que el ojo humano pueda percibir adecuadamente el contraste entre tejidos sanos y enfermos. <sup>41</sup>

Para realizar un examen adecuado con esta herramienta debemos de seguir los pasos que a continuación se presentan: <sup>15</sup>

- a. Realizar la HC del paciente y un examen estomatológico elemental.
- b. Se debe de repetir el examen intrabucal observando la cavidad bucal a través de la pieza de mano del VELScope®. Ésta debe de estar a 5 cm de la cavidad para observar la fluorescencia de manera óptima.
- c. El tejido normal, a través del sistema, en la encía insertada y los pilares amigdalinos anteriores suele tener un aspecto oscuro por naturaleza debido a lo queratinizado de la encía y a lo vascularizado de los pilares.
- d. El tejido pigmentado (melanosis racial) que aparece oscuro bajo la luz incandescente también suele ser oscuro en el VELScope®.
- e. Las zonas inflamadas se verán como zonas oscuras mal definidas debido a que acumulan exceso de sangre. Para comprobar que una lesión tiene como etiología la inflamación se puede realizar la vitropresión (consiste en pasar un instrumento en forma de barrido, aplicando ligera presión para disipar la acumulación de sangre; si al aplicar presión reaparece la fluorescencia verde habitual entonces se trata de una lesión inflamatoria)
- f. La hiperqueratosis puede verse brillante debido a la intensa fluorescencia de la queratina.
- g. Las características que aumentan la sospecha de que una lesión es de origen displásico o CCE son: la pérdida pronunciada de fluorescencia (aspecto muy oscuro), que esta zona se encuentre en un sitio de alto riesgo (piso de boca, borde lateral de lengua), que tenga una presentación unilateral, que sea asimétrica o de forma irregular.
- h. Ante una zona que sea positiva y no haya alteración clínica se intentará eliminar los factores etiológicos que pudieran estar asociados. Luego se deberá realizar un seguimiento del paciente para repetir el examen y verificar resultados. Si los



resultados al segundo examen son similares a los que se obtuvieron en el primero se deberá realizar una biopsia o remitir al paciente con un especialista.

#### 4.2.3. INDICACIONES EN LA DETECCIÓN DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

##### 4.2.3.1. Tamizaje de lesiones

El VELScope® debe ser utilizado por un profesional de salud bucal capacitado en su manejo. Se ha propuesto su aplicación como auxiliar en la visualización que se realiza durante el examen estomatológico tradicional, con la intención de mejorar la capacidad visual del operador y de esta manera identificar anomalías de la mucosa que no sean visibles al ojo simple.

Hay varios estudios realizados que evalúan el desempeño del principio bajo el cual trabaja esta herramienta; entre ellos podemos mencionar los realizados por *Gillenwater et al*, y *Utzinger et al*, que sugieren la aplicación de esta técnica de manera oportuna y no invasiva para ayudar a visualizar cambios epiteliales que pueden sugerir displasias y lesiones malignas. Permitiéndole al operador en primer lugar, observar que hay algo anormal en la mucosa de su paciente y en segundo elegir la zona de lesión más representativa para realizar una biopsia y de esta manera llegar un diagnóstico preciso.<sup>8</sup>

39, 41

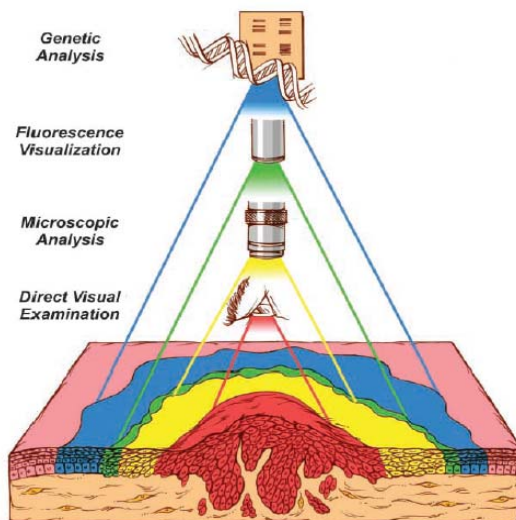
Respecto a lesiones que no son clínicamente evidentes, este sistema fue utilizado por *Poh et al*/quienes sugieren que puede ser capaz de identificar lesiones que no son visualizadas bajo luz incandescente. La demostración de esta capacidad debe de ser mejor evaluada porque las observaciones de este estudio no son confiables debido a lo pequeña que fue la muestra en la que se realizó y a la naturaleza de la lesiones que fueron evaluadas (clase II).<sup>43</sup>

#### 4.2.3.2. Delimitación en márgenes de lesiones

Estudios realizados por *Poh et al* proponen la utilización de VELScope durante la cirugía de remoción de lesiones cancerizables o CCE porque ayuda a identificar áreas de alto riesgo que pueden presentar cambios neoplásicos pero que aún no pueden ser apreciados macroscópicamente; además de proponer su uso como auxiliar para identificar lesiones satélites en pacientes que anteriormente fueron diagnosticados con CCE y que podrían presentar recidivas.

El cáncer oral es ocasionado por células genéticamente alteradas, que se distribuyen por la mucosa bucal como tumores individuales primarios se desarrollan de forma independiente. (Campo de cancerización)<sup>46</sup>. El propósito de la cirugía es remover de manera total el área neoplásica, pero la habilidad del cirujano para discernir los márgenes de la lesión en el quirófano depende de su método de detección.

Fig. 42 Muestra la propuesta de *Poh et al*.<sup>44</sup>



La visualización bajo luz incandescente (zona roja) no percibe la extensión completa de las alteraciones histológicas que hay en la mucosa (zona amarilla) y que solo pueden ser observadas bajo el microscopio. La visualización por fluorescencia del VELScope®, muestra los cambios ópticos asociados a una característica maligna en estadio subclínico (zona verde). Los márgenes establecidos mediante la visualización por fluorescencia pueden ir más allá de la zona de cambios histológicos, abarcando el área de alteraciones genéticas que aún no son percibidas en el fenotipo celular (zona azul).<sup>44-45</sup> (Fig. 42)

Durante su estudio, Poh *et al*, observaron 20 pacientes con lesiones cancerizables ya detectadas clínicamente y a los que se les realizaría la cirugía de remoción. En cada una de las lesiones marcaron los márgenes que eran visibles clínicamente bajo luz incandescente, los márgenes bajo autofluorescencia y los márgenes determinados por ésta prueba más 10 mm. Se obtuvieron 122 biopsias; de las cuales 20 fueron del tumor en sí y 102 de los márgenes. A cada una, le hicieron exámenes histológicos y genéticos para detectar LOH. Sus resultados muestran que todos los tumores presentaban pérdida de autofluorescencia; en 19 de las 20 biopsias de tumores, la extensión de la lesión estuvo presente en al menos una dirección más allá de lo que se veía clínicamente (de 4 a 25 mm). Treinta y dos de 36 biopsias mostraban cambios histológicos (7 CCE, 10 displasias severas y 15 displasias moderadas); mientras que los análisis moleculares de los márgenes de las 15 biopsias con displasia moderada, mostraron LOH en 3p y 9p en 9 casos.<sup>44-45</sup>

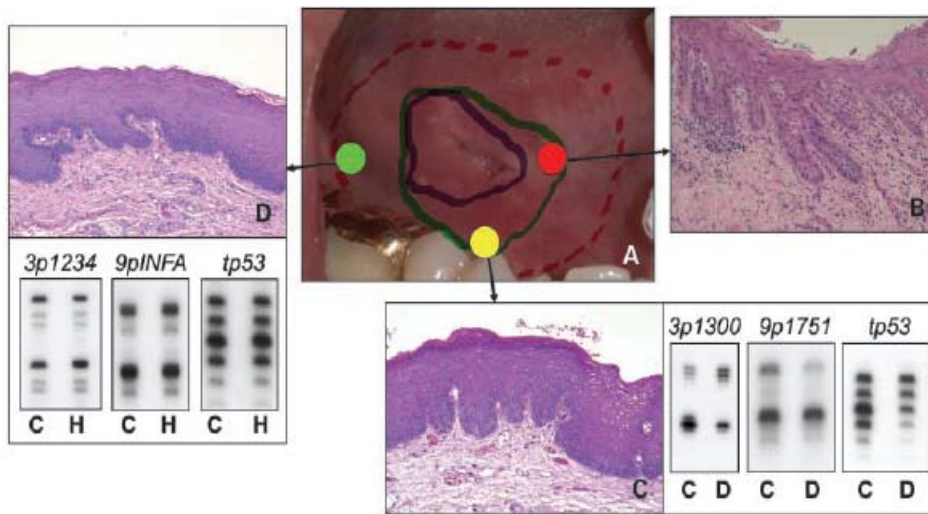


Fig.43. A, esquema de la lesión en la cirugía que señala 3 márgenes: clínicamente el tumor aparente (azul), el margen trazado con la visualización por autofluorescencia (verde) y margen del espécimen quirúrgico (rojo). B, microfotografía de la lesión obtenida dentro del margen visualizado por AF (circulo rojo) mostrando displasia severa. C, microfotografía de biopsia obtenida dentro del margen visualizado por AF (circulo amarillo) con displasia moderada y LOH. D, microfotografía de biopsia obtenida de los márgenes quirúrgicos (circulo verde) que no muestra displasia pero sí LOH en p53.<sup>45</sup>



---

## Capítulo V.

### 5. DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El CCE y las lesiones cancerizables, son diagnosticados mediante un examen histopatológico realizado por un patólogo bucal. Para llevar a cabo este examen, es necesario realizar una *biopsia*; ésta prueba es el estándar de oro para poder diagnosticar no solo el CCE sino cualquier lesión que se encuentre en cavidad oral.

Para determinar un diagnóstico, además de los resultados obtenidos de la biopsia, deben tomarse en cuenta: la historia clínica del paciente y los hallazgos encontrados durante el examen oro-facial.

#### Biopsia

Es el procedimiento quirúrgico creado en 1879 por Ernest Henri Bernier; que consiste en realizar la extirpación de una muestra de tejido vivo para su estudio histopatológico.<sup>27</sup> Existen diferentes tipos de biopsia que dependen del momento y de la forma en que se tome la muestra. De acuerdo al primer criterio, puede ser:

- *Preoperatoria*. Si se hace previa al tratamiento, para tener un diagnóstico definitivo que ayude a establecer las condiciones que requiere la cirugía.
- *Transoperatoria*. Si se lleva a cabo durante la cirugía, cuando se requiere rapidez en el diagnóstico para continuar el tratamiento.
- *Posoperatoria*. Si se realiza después de la cirugía, es de utilidad en caso de persistencia tumoral, recidiva o metástasis.

Dependiendo de la forma o técnica en que se tome la muestra del tejido, puede ser<sup>27</sup>:

- ∞ *biopsia excisional*. Si la lesión es menor de 1.0 cm, se extirpa la totalmente incluyendo tejido normal adyacente a los bordes externos de la lesión.



- ∞ *biopsia incisional*. Si la lesión es mayor a 1.0 cm, se extirpa una porción representativa acompañada por un fragmento del tejido periférico sano.

Es necesario que el operador elija correctamente la zona a biopsiar (principalmente en la de tipo incisional) para que la muestra tenga parte de la lesión y del tejido sano.

- ∞ *biopsia por "horadación"*. También se le denomina con el anglicismo de *punch*. Se realiza en lesiones superficiales con un tubo de extremo cortante de diámetro y forma variable. Se utiliza para tomar muestras de úlceras, máculas o pápulas de de mucosas accesibles.
- ∞ *biopsia por punción y/o aspiración*. Se realiza en el caso de que la lesión sea quística, en lesiones óseas, para nódulos linfáticos, neoplasias de glándulas salivales y lesiones en estructuras profundas. A veces estas biopsias son guiadas por TAC o ultrasonido. La muestra obtenida se analiza por un frotis citológico. Se realiza mediante el uso de jeringas automáticas, que reducen las molestias en el paciente. Una vez que se coloca la aguja en posición de pre disparo, guiada por palpación o prueba de imagen, se presiona el disparador y la parte interior de la aguja, que es la que succiona el tejido, se proyecta atravesando la lesión y saliendo de ella muy rápidamente; para que se pueda realizar el extendido sobre un portaobjetos y fijar el contenido de inmediato.<sup>27</sup>





---

## Capítulo VI.

# 6. TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

### 6.1. Terapia convencional

El diagnóstico de CCE, se realiza con todos los datos aportados en la elaboración de una historia clínica, el examen clínico, la utilización de técnicas adjuntas y la realización de una biopsia con su correspondiente análisis histopatológico<sup>22</sup>. El análisis de estos datos permitirá determinar características que presentan la neoplasia que son importantes, ante un médico especializado, para indicar el tratamiento a seguir y el pronóstico aproximado que se le puede comunicar al paciente.<sup>7</sup>

Dentro de estas características se pueden mencionar: antecedentes patológicos del paciente (personales y heredo-familiares), hábitos de salud e higiene personal, el sitio en donde se localiza la lesión, tiempo aproximado de evolución de la lesión, tamaño de la lesión, estructuras que se ven implicadas en la lesión (ganglios), grado de diferenciación celular, entre otras.<sup>22</sup>

Usualmente los pacientes que son diagnosticados con CCE tienen una tasa de supervivencia de 5 años en un 80% si son diagnosticados dentro de los estadios I y II; mientras que si son diagnosticados dentro de los estadios III y IV, la supervivencia es de 40%.<sup>4</sup>

Generalmente el tratamiento a seguir es la extirpación quirúrgica de la lesión que involucra de 1 a 1.5 cm de tejido más allá de los márgenes esta (incluyendo profundidad) o una disección más radical para los casos cuyos tumores sean grandes<sup>4, 22</sup>. Dependiendo de la agresividad del carcinoma la extirpación de la lesión va acompañada por terapia de radiación y/ o quimioterapia.<sup>7</sup> En ocasiones las lesiones hacen necesario la extirpación de parte de tejidos blandos (músculos), cadenas ganglionares cervicales o fragmentos importantes de huesos faciales que provocan secuelas como deformidades estéticas considerables, disfunciones en sus músculos, cambios de voz, reflujos nasales, xerostomía, caries y el riesgo de sufrir osteoradionecrosis.<sup>4, 7</sup>



## 1.2. Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) también conocida como terapia de fotorradiación, fototerapia o fotoquimioterapia; es un tratamiento que involucra el uso de una fuente de luz y una sustancia química (tinción fotoactiva llamada *fotosensibilizador*), que utilizadas con oxígeno molecular; provocan daño y muerte celular<sup>9</sup>. De una forma más explícita se puede decir, que la terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento selectivo que destruye localmente células y tejidos enfermos<sup>47</sup>.

La selectividad se basa en la habilidad del fotosensibilizador para acumularse preferencialmente en tejido enfermo y generar oxígeno simple, o cualquier otro tipo de oxígeno que sea reactivo para que induzca la muerte de células blanco<sup>9</sup>.

Esta terapia ha sido aplicada con éxito para el tratamiento de eliminación de cáncer en piel, seno, esófago, laringe, próstata y cervix<sup>47</sup>. Las aplicaciones de la TFD en odontología principalmente son: terapia alternativa para cáncer oral, auxiliar en el diagnóstico de lesiones cancerizables y como coadyuvante en el tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas<sup>9</sup>. En este caso, se describirán las aplicaciones relacionadas con lesiones cancerizables y CCE.

La terapia fotodinámica tiene las cualidades de no ser invasiva, ser aplicada de forma oportuna en lesiones localizadas y que se encuentran en un estadio temprano; puede ser administrada en varias dosis ya que no tiene límites para una total y además no ser agresiva estéticamente, por lo que los pacientes tratados con ella, no tienen secuelas de cicatrices grandes o deformantes<sup>9</sup>. El único aspecto negativo de esta terapia, es el período de fotosensibilidad que presentan los pacientes durante algunos días posteriores a la administración sistémica del fotosensibilizador<sup>9, 47-49</sup>. Situación provocada por la activación de los residuos del fotosensibilizador, mediante la radiación solar diaria, causando quemaduras de primer o segundo grado. Por lo que es importante que se le comunique al paciente, que después de un tratamiento de este tipo, debe de tomar ciertas precauciones por algún tiempo.<sup>9, 47</sup>



### 6.2.1. REACCIÓN FOTODINÁMICA

El principio de la TFD se basa en que un fotosensibilizador o su precursor metabólico, es administrado (local o sistemáticamente) en ausencia de luz. Cuando se obtiene un radio óptimo del fotosensibilizador, en tejidos enfermos y sanos, se activa por la radiación con luz de determinadas longitudes de onda, el fotosensibilizador sufre una transición de un estado de baja excitación a uno de alta. Subsecuentemente, causa una rápida y selectiva destrucción de tejido (apoptosis y necrosis).<sup>9</sup>

Hay 2 mecanismos por los cuales el fotosensibilizador puede reaccionar con las biomoléculas<sup>9, 47</sup>:

El tipo I involucra transferencia directa de electrones-hidrógeno por parte del fotosensibilizador, produciendo iones para formar radicales libres. Estos radicales reaccionan con el oxígeno y producen especies de oxígeno altamente reactivas como son el superóxido ( $O_2^-$ ), los radicales hidroxilos ( $*OH$ ) y el peróxido de hidrógeno.

El tipo II produce la excitación electrónica y un estado altamente reactivo conocido como oxígeno "singlet" ( $O_2$ ).

El éxito de esta terapia recae en la acumulación prolongada de fotosensibilizador en el tejido enfermo. La TFD produce efectos citológicos por fotodaño en organelos celulares como la mitocondria, los lisosomas, membranas celulares y núcleo de las células cancerosas.<sup>9, 47</sup>

### 6.2.2. FUENTES DE LUZ

La PFD requiere una fuente de luz que active al fotosensibilizador. Los tejidos humanos pueden transmitir eficientemente la luz roja y mientras exista una mayor activación por parte de longitudes de onda larga, habrá más penetración lumínica.<sup>9</sup>

En el pasado, la activación de los fotosensibilizadores se hacia mediante láser de argón, láser de vapor de oro o láser de vapor de cobre<sup>47</sup>; pero estos sistemas eran complejos y



costosos; por lo que en el presente se utilizan lámparas LED, que son más pequeñas, livianas, flexibles, portátiles y menos costosas que las anteriores<sup>9, 47</sup>. La mayoría de los sensibilizadores son activados por luces rojas que emiten luz de 630-700 nm y que pueden penetrar a 0.5-5 cm respectivamente en los tejidos.<sup>47</sup>

Se han utilizado diferentes técnicas para iluminar el tejido neoplásico<sup>9</sup>. Entre estas se encuentran la intersticial, intra-operativa e intra-cavitaria; la iluminación de tipo intersticial, es la más adecuada para aquellos tumores cuya resección debe ser extensa.<sup>47</sup>

### 6.2.3. FOTOSENSIBILIZADORES

Hay varios componentes sintéticos y naturales, que pueden ser utilizados como fotosensibilizadores<sup>9</sup>. Entre ellos podemos mencionar a los productos derivados de la clorofila, los poliacetilenos, tiofenos y las quinonas. El fotosensibilizador ideal es aquel que no es tóxico hasta que es activado lumínicamente<sup>47</sup>. La mayoría de los sensibilizadores utilizados clínicamente son tinciones, derivados de la porfirina y furocumarinas.<sup>9, 47</sup>

Los requerimientos para un fotosensibilizador incluyen características foto-dinámicas, químicas y biológicas. Por mencionar algunas tenemos: la acumulación selectiva en células tumorales, baja toxicidad, eliminación rápida del epitelio, variabilidad comercial, ser soluble en agua, ser soluble en soluciones para inyección y ser soluble en sustitutos de sangre.<sup>9, 47</sup>

<b>Chlorines</b>	Chlorin e6 Sn(IV)chlorin e6 Chlorin e6-2.5 <i>N</i> -methyl-D-glucamine Polylysine and polyethyleneimine conjugates of chlorin e6
<b>Porphyrins</b>	Hematoporphyrin HCl Aminolevulinic acid Photofrin (dihematoporphyrin ether)

Fig. 44 Fotosensibilizadores utilizados en la TFD de CCE y lesiones cancerizables <sup>9</sup>

#### 6.2.3.1. Porfirinas



Son un grupo de intensos colorantes naturales. Estas moléculas se conocen por participar en un gran número de procesos biológicos como son: el transporte de oxígeno y la fotosíntesis<sup>47</sup>. Tienen aplicaciones muy variadas dentro del campo de la medicina como lo es la visualización por fluorescencia. Están clasificadas como moléculas tetrapirrólicas, con una estructura básica llamada *porfina*.<sup>47</sup>

Los sensibilizadores derivados de porfirinas más comúnmente utilizados son el *Photofrin*<sup>®</sup> y el *5-ácido aminolevulínico (5-ALA)*. El *Photofrin*<sup>®</sup> ha estado en el mercado por 30 años bajo el registro de Axcan Pharma Inc. y es el fotosensibilizador más estudiado. El 5-ALA es un sensibilizador de segunda generación<sup>47</sup>. Ambos fueron aprobados por la FDA y son ampliamente utilizados en Norteamérica y Europa. <sup>47</sup>

El *Photofrin*<sup>®</sup> es aplicado sistémicamente mediante una inyección intravenosa de 2 mg/Kg<sup>47</sup>; aunque un estudio realizado por Allison *et al*, reporta que a 1.2 mg/Kg, también se obtienen buenos resultados<sup>48</sup>. Después de 48 horas el tumor es iluminado con una fuente de luz de 630 nm que alcanza una profundidad en tejidos de 0.5 a 1.0 cm. Su aplicación esta limitada a tumores sólidos y grandes<sup>47</sup>. Los resultados clínicos muestran que es fácil de activar, no es tóxico y no hay dolor durante su administración; sin embargo, su mayor efecto adverso es la prolongada fotosensibilidad de piel que se observa hasta 6 semanas después del tratamiento.<sup>9</sup>

El 5-ALA es un precursor del fotosensibilizador *protoporfirina IX (PpIX)* en la vía de biosíntesis del grupo hemo. Comercialmente se encuentra con el nombre de *Levulan*<sup>®</sup> (DUSA, Pharmaceuticals Inc.) y *Kerastic*<sup>®9</sup>. Ambas han sido aprobadas para su comercialización por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) y por la FDA. <sup>9</sup>

Su aplicación se realiza de manera local o sistémica<sup>9, 47-50</sup>. La administración exógena, inhibe los primeros pasos de la síntesis de porfirina, lo que resulta en una rápida acumulación de PpIX en los tejidos<sup>47</sup>. Debido a la limitada penetración de la luz (635 nm), su uso esta limitado a lesiones superficiales (1-2 mm). Es eliminado del cuerpo en 48 horas y la fotosensibilidad cutánea dura menos de 24 horas; aunque su aplicación local provoca una ligera sensación de ardor.<sup>9, 47-50</sup>



### 6.2.3.2. Clorinas

Es un sensibilizador de segunda generación que permite tener una mejor absorción a las longitudes de onda del espectro rojo (600-850 nm) y por lo tanto una penetración más profunda<sup>47</sup>. Es generador de oxígeno, menos citotóxico con los tejidos adyacentes y estable en soluciones biológicas.<sup>9, 47</sup>

Su nombre químico es el de meta-tetra (hidroxifenil) clorin (mTHPC). Comercialmente se encuentra disponible como *Foscan*<sup>®</sup> (Biolitec Pharma) o como *Temoporfin*<sup>®</sup>. Fue desarrollado mediante pruebas clínicas en Estados Unidos y Europa y aprobado por la unión europea como tratamiento paliativo para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados<sup>9, 47</sup>.

Se aplica sistémicamente, en dosis de 0.15 mg/Kg, presenta un retraso de 4 días entre la inyección y la correcta distribución sanguínea<sup>9</sup>. Se activa con una fuente de luz de 652 nm. Su administración intravenosa está asociada con dolor y la fotosensibilidad cutánea persiste 20 días después de la terapia<sup>47</sup>.

### 6.2.4. APLICACIÓN

Una nueva propuesta para diagnosticar lesiones cancerizables en boca, es la aplicación tópica de 5-ALA<sup>9</sup>. Esto se realiza mediante la acumulación intracelular de PpIX que incrementa la autofluorescencia, haciendo que esta diferencia entre tejido sano y enfermo, permita distinguir una lesión cancerizable en el epitelio bucal<sup>9</sup>. Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva por lo que es mejor tolerada por los pacientes; aunque su utilización esta limitada a lesiones en estadios tempranos o muy superficiales, por la poca capacidad de penetración (1-2 mm) que tiene la luz (635 nm)<sup>9, 47</sup>.

En un estudio realizado por Sharwani *et al*, en Londres se examinaron a 71 pacientes con lesiones leucoplásicas sospechosas en boca<sup>49</sup>. Tres horas antes de la examinación, los pacientes enjuagaron su boca con una solución al 0.4 % de ALA durante 15 minutos. Posteriormente se realizó la visualización con una lámpara de xenón-arc a 425 nm. Los



resultados muestran que la acumulación de PpIX en los tejidos displásicos, hacían que la fluorescencia en estas zonas fuera más roja, mientras que en la mucosa oral seguía siendo verde.

La fluorescencia inducida por luz utilizando tópicamente Photofrín®, ha sido también propuesta como método no invasivo para diagnosticar de manera temprana CCE. Allison *et al*, realizaron un estudio a 20 pacientes con lesiones sospechosas de CCE<sup>50</sup>; a los que les solicitó que realizaran un enjuague tópico con una solución de Photofrín® (2.5 mg/ml). Después de 3 horas, realizaron pruebas bajo una fuente de luz de 370-450 nm. Ochenta biopsias fueron obtenidas de 40 sitios diferentes. La especificidad del tejido neoplásico se evaluó utilizando la escala de rojo, verde, azul o gris. Los resultados obtenidos muestran una mayor concentración de Photofrín® en lesiones malignas y su subsecuente observación roja bajo el examen con la fuente de luz especial.

La FDA no aprueba la terapia fotodinámica como tratamiento para CCE en cabeza y cuello. Sin embargo, sí lo reconoce como tratamiento para CCE temprano en cabeza y cuello y como tratamiento paliativo para casos avanzados de CCE. Konopka *et al* publicaron recientemente un estudio en el que recopilan datos de las pruebas elaboradas para evaluar la eficacia de Photofrín®, Foscan® y ALA, como tratamiento de lesiones cancerizables (leucoplasias, liquen planos, leucoplasias verrucosas) y CCE temprano<sup>9</sup>. Mencionando al autor del estudio, la lesión en la cual se aplicó la terapia, la longitud de onda utilizada y la respuesta que tuvo el paciente al tratamiento en porcentaje o número de casos que tuvieron respuesta positiva.

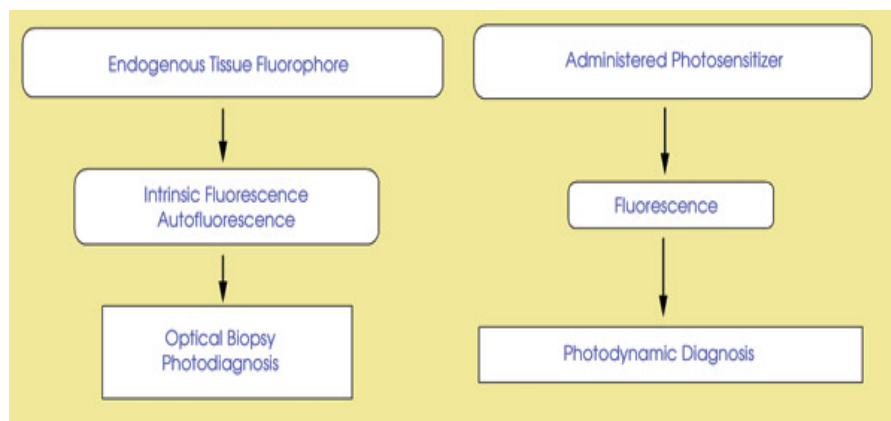


Fig. 44 Cuadro con las diferencias entre un fotodiagnóstico y tratamiento.<sup>9</sup>



## 7. CONCLUSIONES

El CCE es la neoplasia maligna que más frecuentemente afecta la cavidad oral. Previa a esta condición patológica, se encuentra la presencia de lesiones cancerizables como la leucoplasia y la eritroplasia. La identificación de algunas lesiones es complicada, debido a que el ojo humano solamente puede percibir un fragmento limitado del espectro luminoso y al gran parecido que tienen estas lesiones con las condiciones de origen infeccioso o de irritación crónica. Sin embargo, los tejidos orales tienen la capacidad de interactuar con fuentes de luz de longitudes de onda específicas que permiten conocer cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en el epitelio oral durante las alteraciones malignas.

El identificar las lesiones cancerizables y el CCE temprano, es responsabilidad del cirujano dentista, quien debe incorporar a su práctica clínica diaria, la realización de un examen en busca de cáncer oral que incluya la exploración de las estructuras oro-faciales y de cadenas ganglionares cervicales en aquellos pacientes que se encuentren dentro de los grupos de riesgo. El realizar rutinariamente este examen, mejorará su habilidad para identificar lesiones que pudieran tener transformación maligna, facilitará el diagnóstico temprano y manejo subsecuente de la enfermedad y dará como resultados finales la disminución de mortalidad y morbilidad entre los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, mejorando por lo tanto su calidad de vida.

Durante las últimas décadas, se han desarrollado herramientas que proponen su uso para que el cirujano dentista pueda ampliar su capacidad de visualización durante el examen de la mucosa oral, ayudándole a identificar lesiones que en ocasiones pasan inadvertidas al ojo simple. Entre las herramientas que se han fabricado con la intención de ser auxiliares a un examen estomatológico convencional se encuentran el uso de azul de toluidina, la reflectancia tisular y la visualización por autofluorescencia.

Se ha propuesto el uso de azul de toluidina en casi todo el mundo, por algunos cirujanos como auxiliar para demarcar márgenes de una lesión previa a la remoción quirúrgica; así también para ayudar en la identificación clínica de lesiones ocultas en pacientes cuya





mucosa bucal es aparentemente normal, es decir, como prueba de tamizaje. Sin embargo, algunos estudios realizados para valorar esta capacidad, no son confiables porque no utilizaron la biopsia como comparativo estándar de oro; aún hay confusión en los criterios de inclusión en lo relacionado al teñido (azul pálido) y porque varía la técnica de aplicación empleada. Con respecto a la reflectancia tisular (ViziLite® y MicroLux DL®) los datos aportados no permiten valorar de forma certera su efectividad porque en varios de los estudios realizados, no utilizan a la biopsia como método de comparación y porque las muestras valoradas no son numerosas. Se necesitan mejores estudios que ayuden a valorar el uso de esta herramienta como propuesta para detectar lesiones cancerizables antes de que sean visibles en un examen convencional. La herramienta que trabaja bajo la visualización por autofluorescencia (VELScope®), no ha sido correctamente evaluada como herramienta de tamizado y no hay datos confiables que apoyen la propuesta de que esta tecnología pueda ayudar al odontólogo a detectar lesiones que aún no se identifican clínicamente. Sin embargo, si hay algunos artículos que sugieren el uso de esta tecnología durante cirugías de remoción de lesiones porque muestran los márgenes tumorales de forma más nítida.

Cuando a una persona se le diagnostica con CCE o con una lesión cancerizable, el tratamiento convencional a seguir es la extirpación quirúrgica de la lesión acompañada de radioterapia y en ocasiones de quimioterapia. Desafortunadamente, este tratamiento deja secuelas estéticas y funcionales terribles para el paciente. La terapia fotodinámica, es una modalidad de tratamiento que algunos estudios sugieren puede ser considerada como alternativa a la cirugía y la radioterapia en casos específicos de lesiones cancerizables y CCE temprano; ya que su mayor ventaja sobre la terapia convencional es la reducción de la morbilidad a largo plazo. El futuro de esta modalidad de tratamiento es prometedor, aunque es necesario el desarrollo de nuevos fotosensibilizadores que disminuyan los efectos adversos de los ya existentes.

Se han realizado estudios alrededor del mundo con la finalidad de evaluar los conocimientos de cáncer oral que tienen tanto pacientes como odontólogos; la gran mayoría de ellos muestran resultados que indican un conocimiento limitado en lo referente a tamizado y diagnóstico de cáncer oral. Por lo que es necesario que ayudemos a tomar



conciencia de esta enfermedad en ambas partes, creando programas de salud que difundan información entre la población acerca de lo que es el cáncer oral y el tamizaje para que nazca en ellos el interés por acudir con su odontólogo a solicitar una prueba. En el caso del odontólogo es necesario que se preocupe por capacitarse en lo referente al cáncer oral, es su responsabilidad buscar información acerca del tema, así como aplicar en su práctica diaria técnicas de tamizaje que informen a sus pacientes de esta condición motivándolos a llevar un estilo de vida sano. También es necesario que en caso de no ser el especialista que se encargue de tratar al paciente, es importante que al menos sepa identificar correctamente la problemática y pueda canalizar al paciente a la institución o con el personal adecuado que le brinde atención durante su tratamiento.



## 8. Referencias bibliográficas

1. Newell J., Tobacco use and oral cancer: A global perspective. *J Dent Educ*, 2001, Vol. 65, Núm. 4, Pp. 328-339.
2. Parkin, M., Bray F., Global Cancer Statistics 2002, *CA Cancer J Clin*, 2005, Vol. 55, Pp. 74-108.
3. Tirado L., Granados M., Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y cuello, *Cancerología 2*, 2007, pp. 9-17.
4. Bsoul S., Huber M., Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contem Dent Pract*, Noviembre 2005, Vol. 6, Núm. 4, Pp. 1-19.
5. Pitiphant W., Diehl S.R., Factors Associated with Delay in the Diagnosis of Oral Cancer. *J. Dent Res*, Enero 2002, Vol. 81, Núm. 3, Pp. 192-97
6. Lingen M., Kalmar J., Critical evaluation of diagnostic aids for detection of oral cancer. *Oral Oncol*, 2007, Vol. 44, Pp. 10-22.
7. Lynch D., Oral Cancer Risk and Detection: the importance of screening technology. Fecha de consulta 23 septiembre del 2008. Disponible en [www.ineedce.com](http://www.ineedce.com) Pp. 1-11.
8. Gillenwater A., Jacob R., Fluorescence spectroscopy: a technique with potential to improve the early detection of aerodigestive tract neoplasia, *Head and Neck*, Septiembre 1998, Pp. 556-62.
9. Konopka K., Goslinski T., Photodynamic therapy in dentistry, *J Dent Res*, 2007, Vol. 86, Núm. 8, Pp. 697-707.
10. Hecht B., *Optics*. 3ª. Ed. Addison-Wesley, 2002, Pp. 1-30.
11. González J., Fundamentos fisiológicos de la percepción del color, revista Médica de la Facultad Cubana de Oftalmología, mayo 2008, Vol. 2, Núm. 1, Pp. 40-48.
12. Chu S., Devigus A., Fundamentals of color, shade matching and communication in esthetic dentistry, Quintessence books, 2005, Pp. 15-25.
13. Ganong W.F., Fisiología médica, 22ª Ed. Manual Moderno, 2005, Pp. 139-159.
14. Acosta E., Gilkes J., Relationship between the-serum autoantibody titers and the clinical activity of pemphigus vulgaris. *Oral Surgery*, 1985, Vol. 60, Núm. 6, Pp. 611-614



15. VELScope. Folleto informativo y CD didáctico a cerca de su manejo. Disponible en [www.velscope.com](http://www.velscope.com). Consultado durante los meses de septiembre y octubre. Realizado por LED Inc., Vancouver, Canadá.
16. Sánchez S., Juárez T., Egresos hospitalarios por cáncer bucal en el IMSS (1991-2000), *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2008, Vol. 46, Núm. 1, Pp. 101-108.
17. Anaya G., Ramirez V., Oral and Pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979- 2003, *J. Oral Pathol Med*, 2008, Vol. 37, Pp. 11-17.
18. Cruz G., Le Geros R., Oral cancer knowledge risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program, *J Amer Dent Assoc*, Agosto 2002, Vol. 133, Pp. 1064-72.
19. Epstein J., Zhang L., Advances in the Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions, *J Can Dent Assoc*, Nov 2002, Vol. 68, Núm. 10, Pp. 617-21
20. Mashberg A., Samit A., Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CC Cancer J Clin*, 1995, Vol. 45, Pp. 328-351.
21. Warnakulasuriya S., Newell W., Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa, *J Oral Pathol Med*, 2008, Vol. 36, Pp. 575-80.
22. Neville B., Damm D., *Oral and maxillofacial pathology*, 3a. Edición, Ed. Elsevier, 2009, Pp. 336-367.
23. Warnakulasuriya S., Reibel J., Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement, *J Oral Pathol Med*, 2008, Vol. 37, Pp. 127-133.
24. Kujan O., Oliver R., Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation, *Oral Oncol*, 2006, Vol. 42, Pp. 987-993.
25. Reichart P., Philipsen H., Oral erythroplakia: a review, *Oral Oncol*, 2005, Vol. 41, Pp. 551-561.
26. Shafer WG, Waldron CA, Erythroplakia of the oral cavity, *Cancer*, 1975, Vol. 36, Pp. 1021-1028.
27. Hernández R., Solís M., *Citología exfoliativa y biopsia en cavidad bucal*, FES Zaragoza 1ª. Edición, octubre 2000, Pp. 13-69.



28. Manual de detección oportuna de cáncer oral. Consultado el 24 de septiembre del 2008. Disponible en [http://132.248.76.28/www\\_facultad/temas/cancer/mat\\_ed.html](http://132.248.76.28/www_facultad/temas/cancer/mat_ed.html)
29. Zhang L., Williams M., Toluidine Blue staining identifies high- risk primary oral premalignant lesions with poor outcome, *Can Res*, Septiembre 2005, Vol. 65, Núm. 17, Pp. 8017-8022.
30. Epstein J., Silverman S. Jr., Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, Chemiluminescence and Toluidin blue, *Oral Oncol*, 2008, Vol. 44, Pp. 538- 544.
31. Gandolfo S., Pentenero M., Toluidine Blue uptake in potentially malignant oral lesions *in vivo*: clinical and histological assessment, *Oral Oncol*, 2006, Vol. 42, Pp. 89- 95.
32. Chen Y., Lin J., Application of *in vivo* stain of Methylene Blue as a diagnostic aid in the early detection and screening of oral squamous cell carcinoma and precancer lesions, *J Chin Med Assoc*, 2007, Vol. 70, Núm. 11, Pp. 497- 503.
33. Huber M., Bsoul S., Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study, *Quintessence Int*, 2004, Vol. 35, Núm. 5, Pp. 378-84.
34. Ram S., Siar C.H., Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions, *Int J Oral Maxillofac Surg.*, January 2005, Vol. 34, Pp. 521- 27
35. ViziLite Plus <sup>TM</sup>. Folleto informativo a cerca del uso y manejo del auxiliar de diagnóstico. Disponible en [www.vizilite.com](http://www.vizilite.com). Consultado el 18 de septiembre del 2008. Realizado por Zila Pharmaceuticals, Inc. Phoenix Arizona.
36. Patton L., Epstein J., Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis, *J Am Den Assoc*, 2008, Vol. 139, Pp. 896-905.
37. Farah C., McCullough M., A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite <sup>TM</sup>) in the visualization of oral mucosa white lesions, *Oral Oncol*, 2007, Vol. 43, Pp. 820-824.
38. Oh E., Laskin D., Efficacy of the ViziLite system in the Identification of oral lesions, *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, Vol. 65, Pp. 424-426.



39. Gillenwater A., Jacob R., Noninvasive Diagnosis of Oral Neoplasia Based on Fluorescence Spectroscopy and Native Tissue Autofluorescence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, Noviembre 1998, Vol. 124, Pp. 1251-1258.
40. Rensuke A., Tetsuya U., Development of the autofluorescence endoscopy imaging system, *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 1999, Vol. 5, Pp. 65-70.
41. Utzinger U., Bueeler M., Optimal Visual Perception and Detection of Oral Cavity Neoplasia, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, Marzo 2003, Vol. 5, Núm. 3, Pp.369-399.
42. Lane P., Gilhuly T., Simple device for the direct visualization of oral- cavity tissue fluorescence, *J Biomed Optics*, Marzo- Abril 2006, Vol. 11, Núm. 2, Pp. 024006-1 – 6.
43. Poh C., Williams P., Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device, *Head Neck*, 2007, Vol. 29, Núm. 1, Pp. 71-76.
44. Westra W., Sidransky D., Fluorescence Visualization in Oral Neoplasia: shedding light on a old problem, *Clin Cancer Res*, Noviembre 2006, Vol. 12, Núm. 22, Pp. 6594-97.
45. Poh C., Zhang L., Fluorescence Visualization Detection of Field Alterations in Tumor Margin of Oral Cancer Patients, *Clin Cancer Res*, Nov 2006, Vol. 12, Núm. 22, Pp. 6716- 6722.
46. Slaughter DP. Southwick HW., Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin, *Cancer*, 1953, Vol. 6, Pp. 953-968.
47. Leanne J., Boyle R., Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitizers, *Metal-Based drugs*, 2008, Pp. 1-24.
48. Allison R., Downie G., Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagn photodyn Ther*, 2004, Vol. 1, Pp. 27-42.
49. Sharwani A., Jerjes W., Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy, *J Photochem Photobiol*, 2006, Vol. 83, Pp. 27-33.
50. Allison R., Bagnato V., The future of photodynamic therapy in oncology, *Future Oncol*, 2006, Vol. 2, Pp. 53-71.