



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARCINOMA PRIMARIO INTRAÓSEO: REPORTE DE UN
CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SILVIA NAVARRETE CALLEJAS

TUTORA: Dra. PATRICIA GONZÁLEZ ALVA

ASESOR: Mtro. EDMUNDO SANTOS JAIMES

MÉXICO, D.F.

2015

Agradecimiento: UNAM-DGAPA-PAPIIT-IA201214



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.

Agradecimientos

A mi madre, por su amor, entrega y dedicación. Porque todo lo que ha hecho por mí, me motiva a seguir adelante. Gracias por ser mi ejemplo y orgullo. ¡Lo logramos!

A la Dra. Patricia González Alva, por compartir sus conocimientos. Por su paciencia, apoyo y tiempo dedicado a la elaboración de este trabajo. Es un ejemplo a seguir.

Al Mtro. Edmundo Santos por su colaboración. Por ser un gran profesor y amigo.

A aquellos maestros que día con día demuestran que merecen ser parte de los académicos de la Universidad, gracias por su esfuerzo.

A mis amigos Arito, Chio, Aideé, Jenny, Álvaro y Alfonso por brindarme su amistad y cariño, por las risas y experiencias vividas. Porque sufrimos y lo logramos juntos. Los quiero.

A todas las personas que de alguna forma contribuyeron con el término de mi carrera.

Gracias, gracias, gracias.

Índice

Resumen	3
1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
2.1 Generalidades del Carcinoma Primario Intraóseo	6
2.2 Generalidades y clasificación histórica de los tumores Odontogénicos	8
2.3 Conceptos generales de biomarcadores	11
2.4 Definición y aplicaciones de la inmunohistoquímica	13
2.5 Selección de Biomarcadores para el PIOC	14
2.5.1 Podoplanina	15
2.5.2 E- cadherina	15
2.5.3 Citoqueratinas	15
2.5.3.1 Citoqueratina 19	16
2.5.3.2 Pancitoqueratina (AE1-AE3)	16
2.5.4 Twist	16
2.5.5 S-100	17
2.5.6 Ki-67	17
2.5.7 SMA	17
2.5.8 Vimentina	18
2.5.9 β -catenina	18
2.6. Fenotipos de invasión	19
3. Reporte de caso	21
4. Reporte histopatológico	23
5. Metodología aplicada	25
6. Resultados de la inmunohistoquímica	27
7. Discusión	30
8. Conclusiones	38
9. Recomendaciones	39
10. Referencias bibliográficas	40

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación del comportamiento biológico de los Tumores Odontogénicos	10
Tabla 2. Métodos de detección de biomarcadores	12
Tabla 3. Selección y dilución de anticuerpos utilizados para el presente caso	26
Tabla 4. Resultados de la inmunohistoquímica	29

Resumen

Introducción: El carcinoma primario intraóseo (PIOC) es un tumor maligno muy raro exclusivo de los maxilares. Con la finalidad de aportar datos que contribuyan a entender mejor el comportamiento biológico del PIOC, se presenta un caso de esta lesión, incluyendo estudios de inmunohistoquímica. Los resultados fueron comparados con la información publicada acerca de esta entidad patológica.

Material y métodos: Se presenta el caso de una paciente de 54 años de edad, con características clínicas e histopatológicas sugestivas de PIOC. Secciones seriadas de la lesión fueron examinadas con inmunohistoquímica utilizando el método del complejo de la peroxidasa, por medio de anticuerpos para las proteínas Podoplanina, E-cadherina, Citoqueratina 19, Pancitoqueratina, Twist, S-100, Ki-67, SMA, Vimentina y β -catenina.

Resultados: Las características clínicas e histopatológicas de la lesión fueron sugestivas para PIOC, sin embargo no se pudo descartar la posibilidad de metastásis. Nuestro caso fue fuertemente positivo para Podoplanina (82.3%) en la periferia de los nichos tumorales con localización predominantemente membranosa, al tiempo que la expresión disminuyó en las células centrales de los nichos tumorales; el caso también presentó reactividad para E-cadherina (98.2%), Ck-19 (94.2%), Pancitoqueratina (98.7%), Twist (98.8%), Vimentina (78.1%), β -catenina (94.7%), y baja expresión para Ki-67 (19.5%). Contra los anticuerpos S-100 y SMA no hubo reacción.

Conclusiones: El caso presentó similitudes con los datos que se han reportado previamente para esta lesión, la paciente pertenece a un grupo reducido de pacientes diagnosticados antes de la sexta década de vida. La fuerte expresión de podoplanina en el frente invasivo tumoral, con la retención de la E-cadherina y una baja reactividad para la Vimentina sugiere que este caso en particular presenta un patrón de invasión característico de una

migración celular colectiva. Se requieren más reportes de casos empleando inmunohistoquímica en el PIOC para poder comparar nuestros resultados y obtener conclusiones.

1. Introducción

El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de un caso de carcinoma primario intraóseo (PIOC por sus siglas en inglés), para lo cual se realizó un recorrido de distintos temas que se consideran importantes para el mejor entendimiento de dicha entidad patológica.

La primera parte se enfoca en describir los aspectos generales del PIOC, haciendo una revisión histórica de su taxonomía y un análisis de los criterios a considerarse para el diagnóstico del mismo.

Para situar al PIOC en el contexto de las patologías presentes en cabeza y cuello, abordamos el tema de tumores odontogénicos, desde su historia hasta la introducción de las diferentes clasificaciones.

A continuación, explicamos que son los biomarcadores, cuáles son sus usos y mediante que métodos pueden detectarse, lo que nos llevó a revisar el tema de inmunohistoquímica y además nos permitió hacer una selección de biomarcadores específicos para este caso.

En un apartado particular, se incluyó, qué y cuáles son los fenotipos de invasión y los fenómenos involucrados en este proceso, como la migración celular colectiva y la transición epitelio-mesénquima.

Posteriormente, se abordó el caso clínico, con sus características radiográficas y la interpretación de la tomografía, además de los estudios con inmunohistoquímica cuyos resultados fueron reportados y analizados para su discusión y comparación con casos reportados en la literatura.

Finalmente, después de conjuntar la información examinada se propone una serie de conclusiones y recomendaciones con respecto al PIOC.

2. Antecedentes

2.1 Generalidades del Carcinoma Primario Intraóseo

El carcinoma primario intraóseo (PIOC) es un carcinoma central considerado como una rara entidad tumoral que puede desarrollarse en ambos maxilares. Se ha sugerido que se origina del epitelio odontogénico ¹.

El PIOC ha estado sujeto a numerosos cambios taxonómicos desde que se introduce el término “Carcinoma Epidermoide Central Maxilar” por primera vez en 1913; posteriormente Hill, en 1948, lo modificó a carcinoma epidermoide intraalveolar, hasta que en 1971 Pindborg lo denominó carcinoma intraóseo primario (Figura 1).

Una de las primeras clasificaciones hecha por Waldron y Mustoe en 1989 incluía las siguientes subdivisiones: ²:

- Tipo 1: PIOC derivado de un quiste odontogénico.
- Tipo 2A: Ameloblastoma maligno.
- Tipo 2B: Carcinoma ameloblástico *de novo*, derivado de un ameloblastoma o de un quiste odontogénico.
- Tipo 3: PIOC desarrollado *de novo*:
 - a. Tipo queratinizante.
 - b. Tipo no-queratinizante.
- Tipo 4: Carcinoma mucoepidermoide intraóseo central ².

En la actual clasificación de tumores odontogénicos establecida por la Organización Mundial de la Salud ³ se incluyen las siguientes subcategorías para el PIOC:

- ✓ Tumor sólido que invade los espacios medulares e induce reabsorción ósea.
- ✓ Carcinoma de células escamosas derivado del revestimiento de un quiste odontogénico.

- ✓ Carcinoma de células escamosas asociado con tumor odontogénico benigno ³.

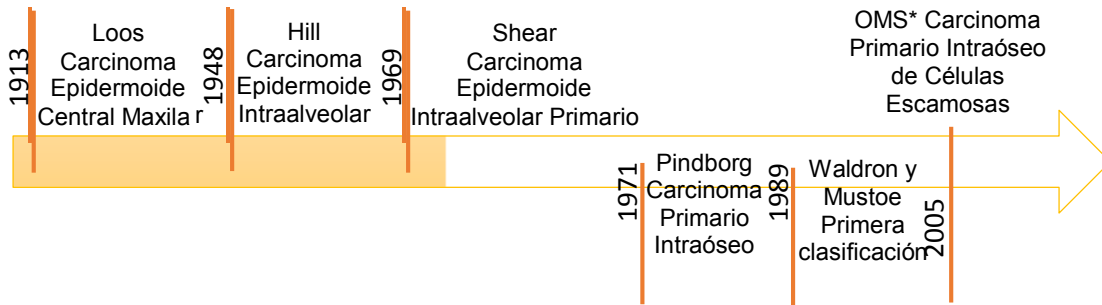


Figura 1. Representación cronológica de la evolución en la terminología para el PIOC.
Fuente: Elaboración propia.

*OMS: Organización Mundial de la Salud

En sus inicios la nomenclatura del carcinoma primario intraóseo era complicada e inconsistente, pues se utilizaban términos distintos para una misma entidad patológica, por lo que el PIOC se vio sujeto a numerosos cambios taxonómicos con la finalidad de tener un nombre que reflejara el comportamiento biológico de la lesión, para proporcionar un marco de diagnóstico y un plan de tratamiento, actualmente se sigue trabajando en ello.

El PIOC es una neoplasia con un diagnóstico definitivo difícil de establecer porque la lesión debe diferenciarse de tumores que han metastatizado en la mandíbula, como los carcinomas originados de pulmón, tiroides, riñón o hígado, de carcinomas alveolares que invaden el hueso desde la mucosa oral y de los tumores de seno maxilar ².

El diagnóstico final del PIOC depende del establecimiento de su verdadero origen intraóseo y de la exclusión de la posibilidad de metástasis.

Existen algunas discrepancias entre los PIOC *de novo* y los PIOC originados en un quiste odontogénico, epidemiológicamente los carcinomas PIOC *de novo* se presentan con mayor frecuencia en pacientes masculinos en una

relación 2:1 con el género femenino; aparece generalmente en adultos mayores, con una edad media de 55 años, siendo posible su presencia también en edad infantil ³. En la mayoría de los casos se localiza en la mandíbula.

En el caso de los carcinomas escamocelulares (CCE) que ocurren en presencia de un quiste odontogénico o de un tumor odontogénico queratoquístico se han documentado alrededor de 50 casos y la edad del paciente en promedio es de 56 años con un radio hombre-mujer de casi 2:1 ³.

En el caso de la localización de esta neoplasia, Schwimmer y colaboradores en su reporte de 56 casos establecieron que el 80.3% de los casos aparecían en la mandíbula y el 19.7% en el hueso maxilar.

Los síntomas recurrentes en los pacientes afectados por el PIOC son la inflamación, el dolor persistente y crecimiento de la lesión ⁴.

2.2 Generalidades y clasificación histórica de los tumores odontogénicos

Los tumores odontogénicos son un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden originarse a cualquier edad y se encuentran exclusivamente en el esqueleto maxilofacial, ya sea con localización intraósea o central, en los tejidos blandos que rodean al diente o en la mucosa alveolar en regiones edéntulas.

En general, se considera que estos tumores se originan de los remanentes de la odontogénesis, los cuáles existen en múltiples sitios de los maxilares e incluyen los restos de Malassez en el ligamento periodontal, en el folículo dental con el epitelio reducido del esmalte, y en los restos de la lámina dental que se encuentran en los tejidos duros y blandos de ambos maxilares ⁵.

El primero en clasificar los tumores originados de los tejidos dentales fue Broca, en 1869, quien basó su clasificación en la fase de desarrollo alcanzada por el diente en el momento de iniciarse la proliferación anormal. En 1946, Thoma y Goldman, los dividían en tumores de origen ectodérmico, mesodérmico y mixto (Figura 2).

Años después, en 1958, Pindborg y Clausen propusieron la primera clasificación basada en el efecto inductor del epitelio odontogénico sobre el mesénquima odontogénico ⁶ esta clasificación fue modificada en 1962 por Gorlin y colaboradores ⁷.

Fue en 1971, después de algunos años de estudio, que la OMS publicó la tipificación histológica de los tumores odontogénicos, modificada por primera vez en 1992 y posteriormente en 2005 ⁶.

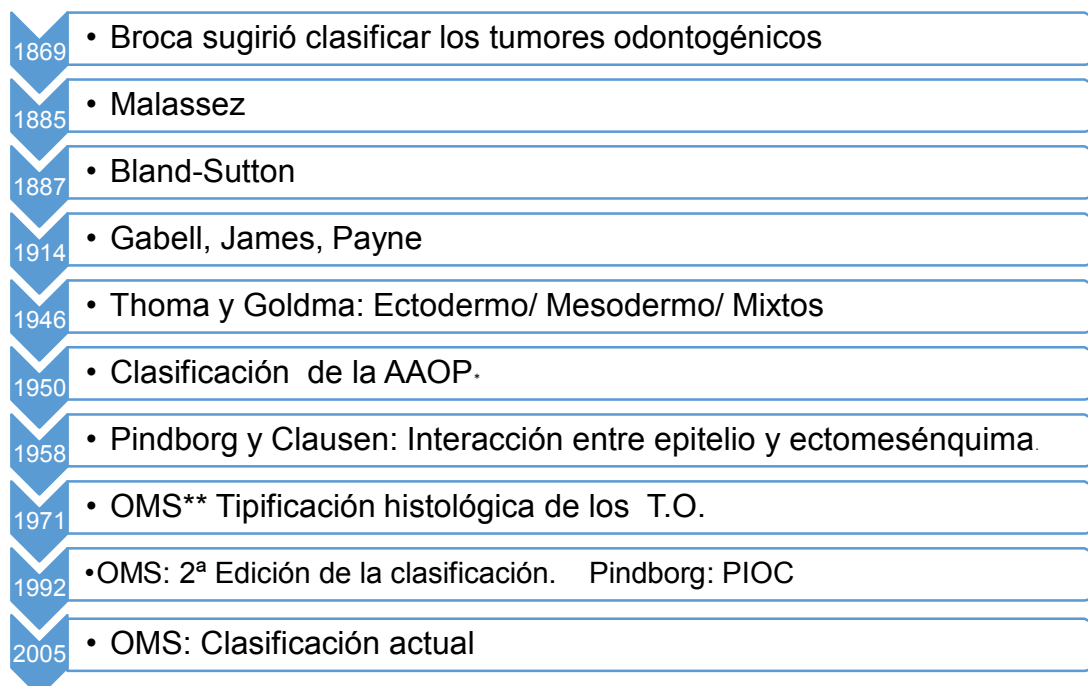


Figura 2. Clasificación de los tumores odontogénicos y sus modificaciones.

Fuente: Elaboración propia

*American Academy of Oral Patology

**Organización Mundial de la Salud

La clasificación de los tumores odontogénicos se ha realizado con base en la historia natural de los mismos, su estructura y comportamiento biológico.

Las conferencias taxonómicas sobre los tumores odontogénicos, quistes y lesiones asociadas han confirmado que las características morfológicas y la relación inductiva entre las diferentes partes del germen dental se reproducen en menor o mayor medida en muchos de los tumores y muchas lesiones asociadas a los tumores odontogénicos.

El origen y patogénesis de este grupo de lesiones es incierto. Clínicamente, los tumores odontogénicos son asintomáticos, aunque pueden causar expansión de la mandíbula, movilidad dental, reabsorción radicular y pérdida ósea ⁸.

Los tumores odontogénicos presentan comportamientos biológicos diversos que dependen de su potencial de recurrencia, de su invasión local y destructiva, así como de su potencial de malignización (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del comportamiento biológico de los Tumores Odontogénicos	
<p>Benigno, sin potencial de recurrencia Tumor odontogénico adenomatoide Tumor odontogénico escamoso Cementoblastoma Displasia cemento-ósea periapical Odontoma</p>	<p>Benigno agresivo Ameloblastoma Tumor odontogénico de células claras Tumor odontogénico de células fantasma Mixoma odontogénico Odontoameloblastoma</p>
<p>Benigno, con cierto potencial de recurrencia Ameloblastoma quístico Tumor odontogénico epitelial calcificante Fibroma central odontogénico Displasia cemento-ósea florida Fibroma ameloblástico y fibro-odontoma</p>	<p>Maligno Ameloblastoma maligno Carcinoma ameloblástico Carcinoma intraóseo primario Carcinoma odontogénico de células fantasma Fibrosarcoma ameloblástico</p>

Fuente: Regezi JA, Sciubba J, Jordan RCK. *Oral Pathology. Clinical Pathology Correlations*. 6th ed. United States 2012

Los tumores odontogénicos representan retos de diagnóstico clínico, radiológico e histopatológico, por lo que estudios moleculares acerca de su desarrollo y progresión son necesarios para lograr un mejor entendimiento acerca de los mismos.

2.3 Conceptos generales de biomarcadores

Se entiende como biomarcador una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o en componentes celulares, y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una condición o enfermedad tales como el cáncer ⁹.

Existe una gran variedad de biomarcadores, estos pueden incluir antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas, hormonas, antígenos oncofetales, receptores, oncogenes y sus productos ¹⁰.

El uso clínico de los biomarcadores puede ser clasificado en cuatro grupos:

1. Revisión superficial y detección temprana
2. Confirmación del diagnóstico
3. Pronóstico y predicción de la respuesta a la terapia
4. Monitoreo y recurrencia de la enfermedad ¹⁰

Así mismo, pueden ser utilizados para determinar el riesgo de un individuo para desarrollar cáncer, o bien, distinción de hallazgos malignos ⁹.

Los biomarcadores ideales deben cumplir tres características primordiales: a) deben tener alta especificidad a un tumor, b) deben proporcionar una ventaja de tiempo sobre el diagnóstico clínico y c) deben ser altamente sensible para evitar falsos positivos ¹⁰. En realidad los biomarcadores ideales no existen ⁹.

Los métodos de detección de los biomarcadores pueden ser clasificados en seis grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Métodos de detección de biomarcadores	
Serología	Ensayos enzimáticos
Inmunológica	Inmunohistoquímica Inmunoensayo con radiación Ensayos enzimáticos
Citometría de flujo	
Análisis citogenético	Hibridación <i>in-situ</i> por fluorescencia Cariotipo espectral Hibridación genómica comparativa
Análisis genético	Secuenciación (automatizada) Transcriptasa reversa (PCR) Geles de electroforesis Análisis de microarreglo de DNA
Proteómica	Ionización

Fuente: Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Indian J Med Paediatr Oncol; 2009.

Dentro de todos los métodos utilizados para detectar biomarcadores en pacientes, uno de los más utilizados es la inmunohistoquímica; ya que su costo es menor al de muchos métodos y no requiere equipo especializado. Además no presenta grandes dificultades técnicas por lo que resulta un método accesible y relativamente rápido de realizar.

En el presente trabajo se decidió utilizar esta técnica para estudiar diversas moléculas por medio de anticuerpos en el caso presentado.

2.4 Definición y aplicaciones de la inmunohistoquímica

Existen muchas definiciones de inmunohistoquímica, pero en el contexto del presente trabajo se considera a la inmunohistoquímica como el estudio microscópico de tejidos con la ayuda de anticuerpos que se adhieren a los componentes de los mismo y revela su presencia (Figura 3).

La inmunohistoquímica involucra interacciones específicas entre antígenos y anticuerpos, por lo tanto ofrece una aparente ventaja sobre el uso tradicional de técnicas de tinción enzimática las cuáles solamente pueden identificar un número limitado de proteínas, enzimas y estructuras de tejido. Por lo tanto la inmunohistoquímica se ha convertido en una técnica importante y es ampliamente utilizada en laboratorios tanto de investigación como de diagnóstico clínico ¹¹.

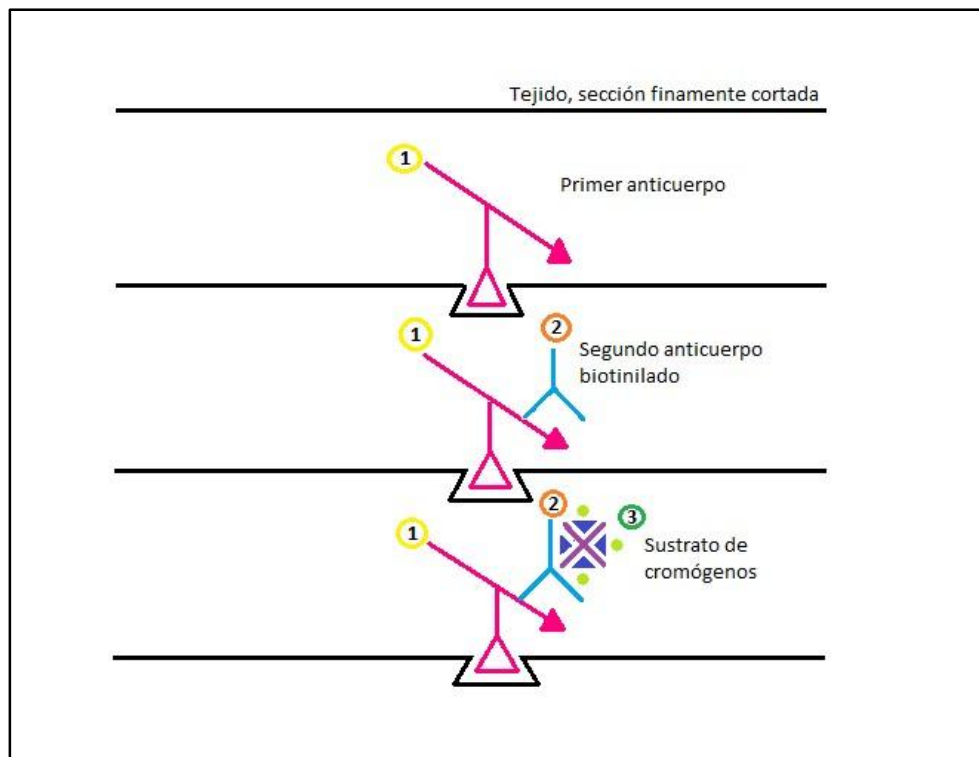


Figura 3. Representación gráfica de la técnica inmunohistoquímica del complejo biotina-peroxidasa

Fuente: Elaboración propia

Además la inmunohistoquímica representa una aplicación directa en el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales para determinar la distribución de antígenos de interés tanto en salud como en enfermedad; por lo anterior, actualmente esta técnica se utiliza para diagnóstico de enfermedades, desarrollo de fármacos, e investigación biológica ¹¹.

En el caso del diagnóstico de cáncer, los laboratorios cada año desarrollan técnicas más complejas, más sofisticadas y más especializadas. La disponibilidad de anticuerpos específicos ha facilitado la identificación de los productos celulares o de los marcadores de superficie ¹².

En el caso del diagnóstico y manejo de la neoplasias malignas las aplicaciones de la inmunohistoquímica incluyen: la categorización de tumores malignos no diferenciados, la determinación del sitio de origen de una metástasis y la detección de moléculas que tiene significado terapéutico o de pronóstico ¹².

2.5 Selección de biomarcadores para PIOC

El uso de la inmunohistoquímica aún es limitado, aunque diversos autores han revisado su utilidad en la patología quirúrgica, además puede ayudar a dar un soporte molecular adecuado para el diagnóstico de tumores, lo cual debe integrarse con los estudios histológicos ¹¹.

Un adecuado panel de anticuerpos puede auxiliar a resolver problemas de diagnóstico en diversos casos, siempre y cuando la selección de anticuerpos se base en la historia clínica, las características morfológicas y sean resultado de otras investigaciones relevantes.

En el presente caso se intenta considerar una integración clínica, radiológica y molecular en base a la conducta biológica del carcinoma primario intraóseo.

Con la finalidad de dar un soporte molecular e inmunohistoquímico al diagnóstico del carcinoma primario intraóseo incluido en el presente trabajo, anticuerpos como: podoplanina, E-cadherina, N-cadherina, citoqueratina 19, AE1/AE3, twist, S-100, Ki-67, SMA, Vimentina y β -catenina fueron seleccionados.

2.5.1 Podoplanina

Es una glicoproteína transmembrana del tipo de las mucinas, que originalmente fue identificada en los podocitos glomerulares, en músculo esquelético, placenta, pulmón, corazón, etc. ^{13,14}

Es un marcador específico de los vasos linfáticos y linfoangiogénesis; en el campo de la patología oral, la inmunohistoquímica con podoplanina ha demostrado ser útil para realizar la clasificación histopatológica de tumores malignos, especialmente en hacer distinción entre el carcinoma *in situ* y la displasia epitelial ^{13,14}.

Es considerada como un biomarcador útil para predecir el riesgo de desarrollo de cáncer en la mucosa oral y se asocia con un mal pronóstico en el carcinoma oral de células escamosas ¹³.

2.5.2. E- cadherina

Se encuentra en el epitelio promoviendo uniones adherentes célula-célula por lo que juega un importante papel supresor en la tumorigénesis; la disminución de esta se relaciona con el aumento de proteínas asociadas a la transición epitelio-mesenquimal tales como la Vimentina y la N-cadherina ¹⁵.

2.5.3 Citoqueratinas

Son un grupo de proteínas insolubles en agua con un peso molecular en el rango de 40-70 kD que forman filamentos intermedios en una amplia variedad de células epiteliales. Se clasifican en dos subfamilias: tipo I ácidas (Ck9-20) y tipo II neutras o básicas (Ck1-8) ¹⁶.

Se han hecho diferentes intentos de evaluar los carcinomas epiteliales basándose en la localización de las citoqueratinas ¹⁶.

2.5.3.1 Citoqueratina 19

La citoqueratina 19 (Ck-19) ha sido utilizada como un gen indicador de células cancerígenas en sangre para el diagnóstico de cáncer de mama, de pulmón, de estómago y cáncer colorrectal. Además marca células epiteliales que se encuentran cerca de la superficie mucosa ¹⁶.

Es un excelente marcador de la diferenciación escamosa.

La expresión elevada de la Ck-19 en asociación con el aumento de displasia epitelial sirve como un indicador de potencial de transformación maligna ¹⁶.

2.5.3.2 Pancitoqueratina (AE1/AE3)

Las queratinas con bajo peso molecular como la 7, 8, 18 y 19 son expresadas en epitelio simple, y las de alto peso molecular están presentes en epitelio estratificado y células basales de epitelio glandular como el epitelio respiratorio ¹⁷.

La pancitoqueratina o AE1/AE3 es un coctel de citoqueratinas por lo que los tumores mixtos y los mioepiteliomas generalmente son positivos para este anticuerpo ¹⁷.

2.5.4 Twist

Es un factor de transcripción que está implicado en el desarrollo de tejidos derivados del mesodermo y el movimiento morfogénico durante la gastrulación promoviendo la expresión de N-cadherina; participa en el desarrollo embrionario contribuyendo en el movimiento y la reorganización celular ¹⁸.

Se ha observado que la expresión de Twist en células de cáncer promueve un incremento en la motilidad celular y una reducción en la adhesión celular;

algunos autores lo consideran un importante inductor de la transición epitelio-mesénquimal ¹⁸.

El twist ha sido estudiado en diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, próstata, esófago, útero, pulmón, melanomas, etc., sin embargo, en cáncer de cabeza y cuello no ha sido muy utilizado ¹⁸.

2.5.5 S-100

Es una proteína de unión a calcio, que está asociada a las células de origen mesénquimal y juega un papel importante en la transición epitelio-mesénquima ¹⁹.

Contribuye a la angiogénesis tumoral mediante la estimulación de la motilidad de las células endoteliales. La expresión de esta proteína en las células tumorales se da en el citoplasma ¹⁹.

2.5.6 Ki-67

La proteína Ki-67 sirve como marcador de la proliferación celular, su máxima expresión se da durante la fase S y es rápidamente degradado después de la mitosis²⁰.

La expresión de esta proteína se observa en el núcleo de células tumorales, y es un excelente marcador para determinar células proliferativas en neoplasias humanas y animales ²⁰.

2.5.7 Actina de músculo liso (SMA)

Todas las células contienen microfilamentos de actina en el citoesqueleto, sin embargo la SMA muestra cierta especificidad por las células de músculo liso. Además, se expresa en los pericitos y células glómicas asociadas con músculo liso, en miofibroblastos y en células mioepiteliales ¹⁷.

La actina de músculo liso puede ser utilizada como un marcador para diagnosticar tumores miofibroblásticos, de músculo liso y otros relacionados ¹⁷.

Actualmente la SMA se utiliza en el diagnóstico de tumores de tejido blando como lesiones miofibroblásticas, tumores miofibroblásticos inflamatorios, leiomiomas, leiomiosarcomas, lesiones con células mioepiteliales, entre otros ¹⁷.

2.5.8 Vimentina

Es una proteína del citoesqueleto de 57 kDa, que se expresa en todas las células mesenquimales, pues controla la motilidad de las mismas; no se expresa en células normales del epitelio, pero está ampliamente distribuida en fibroblastos, células endoteliales y linfocitos en las células intersticiales ^{15,21}.

La Vimentina es una proteína multifuncional que interacciona con diferentes proteínas para realizar diversas funciones celulares, aunque esta expresada principalmente en células de origen mesenquimal se utiliza comúnmente como marcador de la transición epitelio-mesenquimal.

La expresión anormal de Vimentina también ha sido observada en una variedad de tumores epiteliales, y tiene relación con la diferenciación, invasión y metástasis de las células de cáncer ²¹.

2.5.9 β -catenina

La β -catenina es una proteína multifuncional que juega un rol importante en la adhesión celular y en la transducción de señales de la cascada de señalización de Wnt/Wingless. Esto es, que en ausencia de la activación de Wnt la β -catenina se localiza en las uniones adherentes en la membrana celular; la expresión citoplasmática de β -catenina es muy baja ya que esta proteína es destruida rápidamente por los proteozomas ²².

Las mutaciones en el gen de β -catenina traen como consecuencia la acumulación de esta proteína dentro de la célula y en ocasiones se transloca al núcleo donde funciona como un factor de transcripción que promueve el desarrollo de cáncer, dichas mutaciones han sido identificadas en adenocarcinomas colorrectales, cáncer de ovario, carcinomas de tiroides, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, entre otros ²².

2.6 Fenotipos de invasión

Al mismo tiempo que nuestro conocimiento acerca de las enfermedades se incrementa, la clasificación de las mismas evoluciona.

Las razones significativas para la selección de los anticuerpos utilizados en el presente trabajo se basaron en los fenotipos de invasión que se presentan en los tumores malignos incluyendo los tumores odontogénicos.

Sobre esta misma idea, la carcinogénesis, es un complejo proceso celular y molecular que comienza con la liberación de las células de su entorno primario, de modo que invaden la matriz extracelular y penetran en los vasos sanguíneos, dando paso a la metástasis ²³.

Tradicionalmente se han definido diferentes patrones de invasión como son:

- La invasión celular individual dependiente de la transición epitelio-mesenquimal.
- La invasión celular colectiva.
- Fenotipos combinados intermedios ²³.

La transición epitelio-mesenquimal es un proceso biológico donde la polaridad de una célula epitelial se ve alterada, provocando un cambio fenotípico hacia el linaje mesenquimal caracterizado por el incremento de la migración celular, del potencial invasivo y de la resistencia a la apoptosis ¹⁵.

Tratando de profundizar en el tema debemos mencionar que, la pérdida de la adhesión celular depende de una alteración en las proteínas conocidas como cadherinas, fenómeno llamado “cadherin switch” donde la E-cadherina, proteína encargada de la adhesión célula-célula, disminuye y la N-cadherina aumenta dando a la célula propiedades mesenquimales como la motilidad; de igual manera, la migración de las células se caracteriza por una morfología mesenquimal o amiboidea²³ (Figura 4).

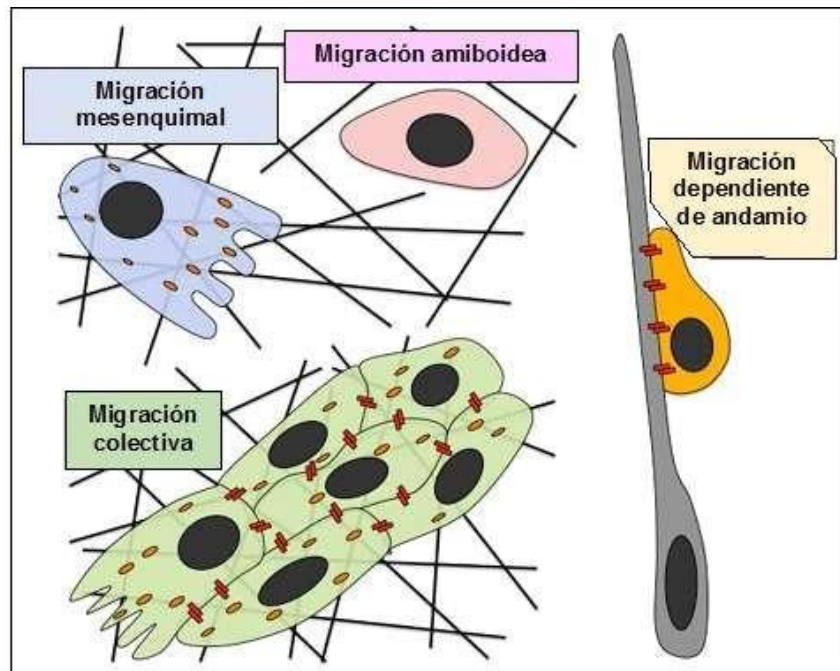


Figura 4. Clasificación de los tipos de migración celular
Fuente: Kawauchi T. Cell Adhesion and Its Endocytic Regulation in Cell Migration during Neural Development and Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012

En la migración celular colectiva ocurre un fenómeno distinto, las células mantienen su unión mediante la E-cadherina e invaden en forma de conglomerados o nichos celulares, una de las principales moléculas estudiadas en este tipo de invasión es la podoplanina²³.

La migración celular y la transición epitelio-mesenquimal son procesos que han sido altamente estudiados por métodos *in vitro*, pues su condición

transitoria dificulta el poder observarlos en tejidos de pacientes afectados por cáncer de tipo epitelial.

Existen gran cantidad de moléculas relacionadas con este fenómeno, las cuales han sido estudiadas mediante técnicas de PCR, ELISA e inmunohistoquímica, siendo esta última la más utilizada.

3. Reporte de caso

En enero de 2015 se presentó a la clínica de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología UNAM una paciente de 65 años de edad por dolor y un aumento de volumen en la región mandibular izquierda, el cual se extendía hasta una tercera parte del cuello, de evolución indeterminada.

La paciente presentaba como antecedentes personales diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, controladas mediante tratamiento médico convencional. La paciente negó el consumo de tabaco o alcohol.

De particular interés, cabe señalar que la paciente acudió previamente a la consulta privada de dos dentistas y un médico, quienes le dieron tratamiento con distintos antibióticos y analgésicos sin obtener un resultado favorable.

Al examen físico se observó un aumento de volumen en la zona mandibular posterior que a la exploración intraoral reveló una mucosa eritematosa, dolorosa a la palpación. Además, la lesión presentaba expansión de corticales abarcando del segundo molar inferior izquierdo hasta la zona de canino inferior izquierdo (Figura 5).



Figura 5. A) Fotografía frontal de la paciente
B) fotografía intraoral.
Fuente: Clínica de Patología DEPEI

En la ortopantomografía se observó una zona radiolúcida con áreas mixtas entre los ápices de los órganos dentarios 36 y 37 la cual se extendía hacia el borde la mandíbula (Figura 6).

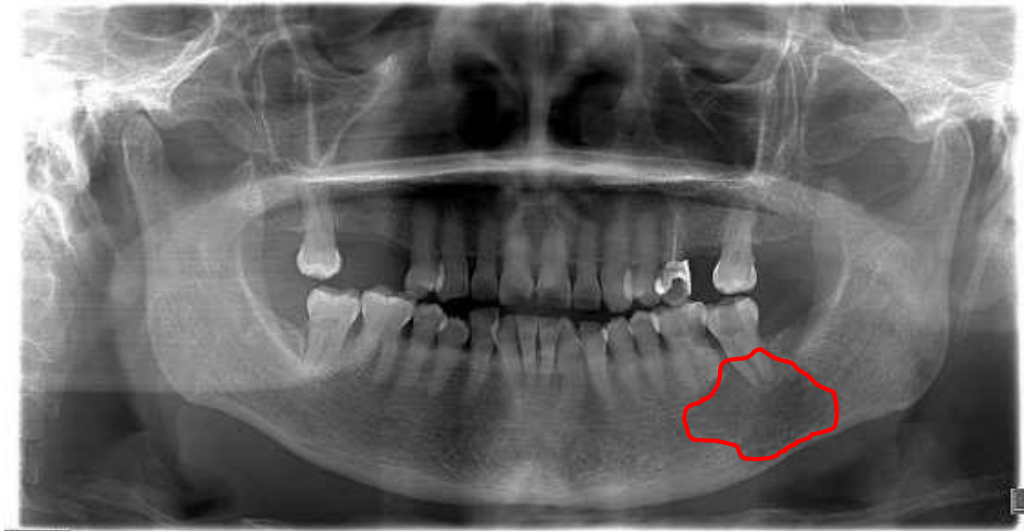


Figura 6. Ortopantomografía
Fuente: Clínica de Patología DEPEI

En la tomografía computarizada se observaba una imagen hipodensa de tejido duro en el cuerpo de la mandíbula.

La cual, en su diámetro mayor medía aproximadamente 3.0 cm extendiéndose del órgano dentario 35 hacia la rama de la mandíbula; las corticales vestibular y lingual se encontraron perforadas.

En el corte sagital se observó la destrucción de la cortical vestibular, la lesión medía aproximadamente 1.9 cm de vestibular hacia lingual; y la imagen sugería que se trataba de una lesión que se expandía hacia ambas direcciones (Figura 7).

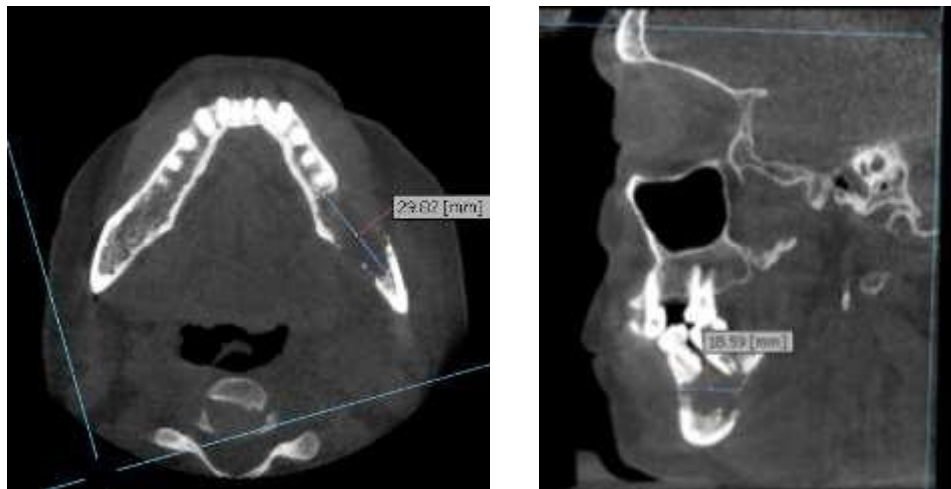


Figura 7. Tomografía computarizada
Fuente: Clínica de Patología DEPel

4. Reporte histopatológico

El examen histológico reveló una proliferación de células epiteliales que formaban nidos y cordones celulares (Figura 8. a,b).

Las células epiteliales neoplásicas se encontraban invadiendo el tejido conjuntivo fibroso denso, el cual presentaba buena vascularización. Las células tumorales mostraban pleomorfismo celular y nuclear, con la característica pérdida de la relación núcleo citoplasma, nucléolos evidentes, mitosis aberrantes, y algunas se observaron con citoplasma amplio y claro. Sumado a lo anterior, se pudieron identificar queratinizaciones individuales y

grupales de células epiteliales en diferentes áreas de la pieza examinada (Figura 8. c,d).

Además, la imagen histopatológica incluía una combinación de infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario, zonas de hemorragia reciente y hueso trabecular maduro y vital (Figura 8. d,e).

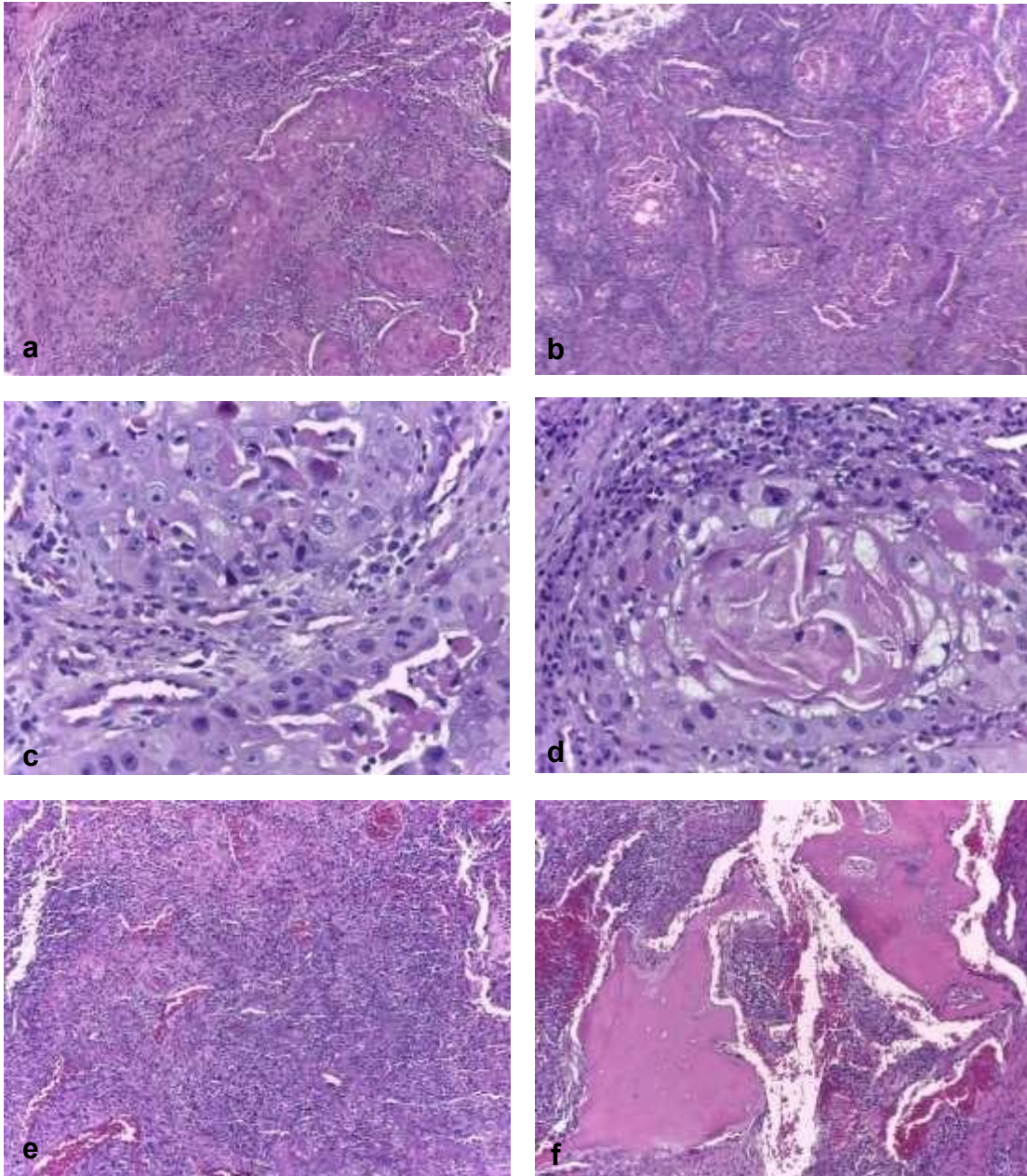


Figura 8. Fotomicrografías teñidas con HyE: a,b – 100x, c,d – 400x, e,f - 100x.

5. Metodología aplicada

Recursos: el material, reactivos y útiles del laboratorio empleados para la realización del presente trabajo fueron otorgados por UNAM-DGAPA-PAPIIT-IA201214.

Para el análisis inmunohistoquímico de los anticuerpos seleccionados, cortes finos del tejido embebido en cera se comenzaron a desparafinar con xylol al 100% por media hora. Seguido de una rehidratación mediante alcoholes seriados.

Posteriormente se lavaron las laminillas con los tejidos en agua destilada y se montaron en un rack de capilaridad (Thermo Shandon Sequenza, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, E.U.) para bloquear la actividad endógena de la peroxidasa (Immunodetector Peroxidase Blocker BioSB, BSB0005).

A continuación, se realizaron tres lavados con buffer de lavado (PBS/Tween 20 al 0.05%) y se colocaron las laminillas en un buffer de citratos (10 Mm de ácido cítrico, 0.05% de Tween 20, pH 6.0) para la recuperación antigénica mediante inducción de calor utilizando un horno de microondas durante 5 minutos a alta potencia seguidos de 15 minutos a baja potencia.

Las laminillas fueron incubadas con los anticuerpos primarios; la selección y dilución de los anticuerpos utilizados en el presente caso se enlista en la Tabla 3. Seguido de la incubación con el sistema Mouse/rabbit de BioSB (BSB0005), y revelados con DAB (3',3'-Diaminobencidina) de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Finalmente las laminillas fueron contrateñidas con hematoxilina de Hills durante un minuto y se colocaron cubreobjetos con resina libre de xylol.

Tabla 3. Selección y dilución de anticuerpos utilizados para este caso						
Anticuerpo	Especie	Clonalidad	Clon	Dilución	Recuperación antigénica	Incubación
Podoplanina	Ratón	Monoclonal	D2-40 (BSB6067 BioSB, Sta. Barbara, CA, E.U.)	1:100	Microondas	4°C toda la noche
E-cadherina	Ratón	Policlonal	H-108 (SC-7870 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:100	Microondas	4°C toda la noche
Citoqueratina 19	Ratón	Monoclonal	F-6 (SC374386 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:50	Microondas	2hrs a temperatura ambiente
Pancitoqueratina	Ratón	Monoclonal	AE1-AE3 (SC81714 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:100	Microondas	4°C toda la noche
Twist	Conejo	Policlonal	H-81 (SC15393 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:100	Microondas	4°C toda la noche
S-100	Ratón	Monoclonal	S1-61 (SC53438 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:100	Microondas	2hrs a temperatura ambiente
Ki-67	Ratón	Monoclonal	Ki-67 (SC23900 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:100	Microondas	2hrs a temperatura ambiente
SMA	Ratón	Monoclonal	CGA7 (SC53015 Sta. Cruz Biotechnology Inc., CA, E.U.)	1:200	Microondas	2hrs a temperatura ambiente
Vimentina	Ratón	Monoclonal	B9 (Cell Marque, Rocklin, CA, E.U.)	Prediluido	Microondas	4°C toda la noche
β -catenina	Ratón	Monoclonal	14 (BSB5089 BioSB, Sta. Barbara, CA, E.U.)	1:50	Microondas	2hrs a temperatura ambiente

Fuente: Elaboración propia

La reacción se cuantificó en base al número de células positivas independientemente de la intensidad de la reacción; se consideraron como negativas (-) cuando del 0-25% de las células tumorales eran positivas, moderadamente positivo (-/+) cuando del 26-50% de las células eran positivas y fuertemente positivo (+) 56% de las células tumorales (Tabla 4).

En el caso de la Vimentina se reportaron células tumorales y del estroma.

6. Resultados de inmunohistoquímica

El presente caso tuvo una alta expresión de la Podoplanina (82.3%) con expresión membranosa y citoplasmática; siendo mayor en el frente invasivo que en el centro de los nichos de células tumorales. Las zonas de queratinización individual resultaron negativas para esta proteína.

La E-cadherina mostró una expresión aberrante, con localización citoplasmática difusa y membranosa en el 98.2% de las células tumorales, además algunas células individuales en el estroma presentaban expresión para esta proteína de manera difusa y citoplasmática.

En el caso de la citoqueratina 19 (94.2%) y la citoqueratina AE1/AE3 (98.7%) se observaron con expresión citoplasmática y ocasionalmente nuclear, y citoplasmática y membranosa respectivamente.

El anticuerpo para Twist presentó una alta expresión (98.8%) en el citoplasma de las células tumorales, el cual ocasionalmente se observaba de manera nuclear.

El biomarcador S-100 no mostró expresión en las células tumorales, pero se observó expresión focal en las células del estroma (16.5%).

La expresión del Ki-67 se localizó en el citoplasma y el núcleo de las células tumorales en un 19.5%, particularmente en las células que se encontraban en mitosis.

La actina de músculo liso para este caso resultó negativa.

La Vimentina mostró alta expresión citoplasmática y membranosa en las células del estroma (78.2%), mientras que en las células tumorales se observó expresión focal (35.3%).

La expresión de β -catenina fue del 94.7% en las células tumorales, con localización membranosa principalmente.

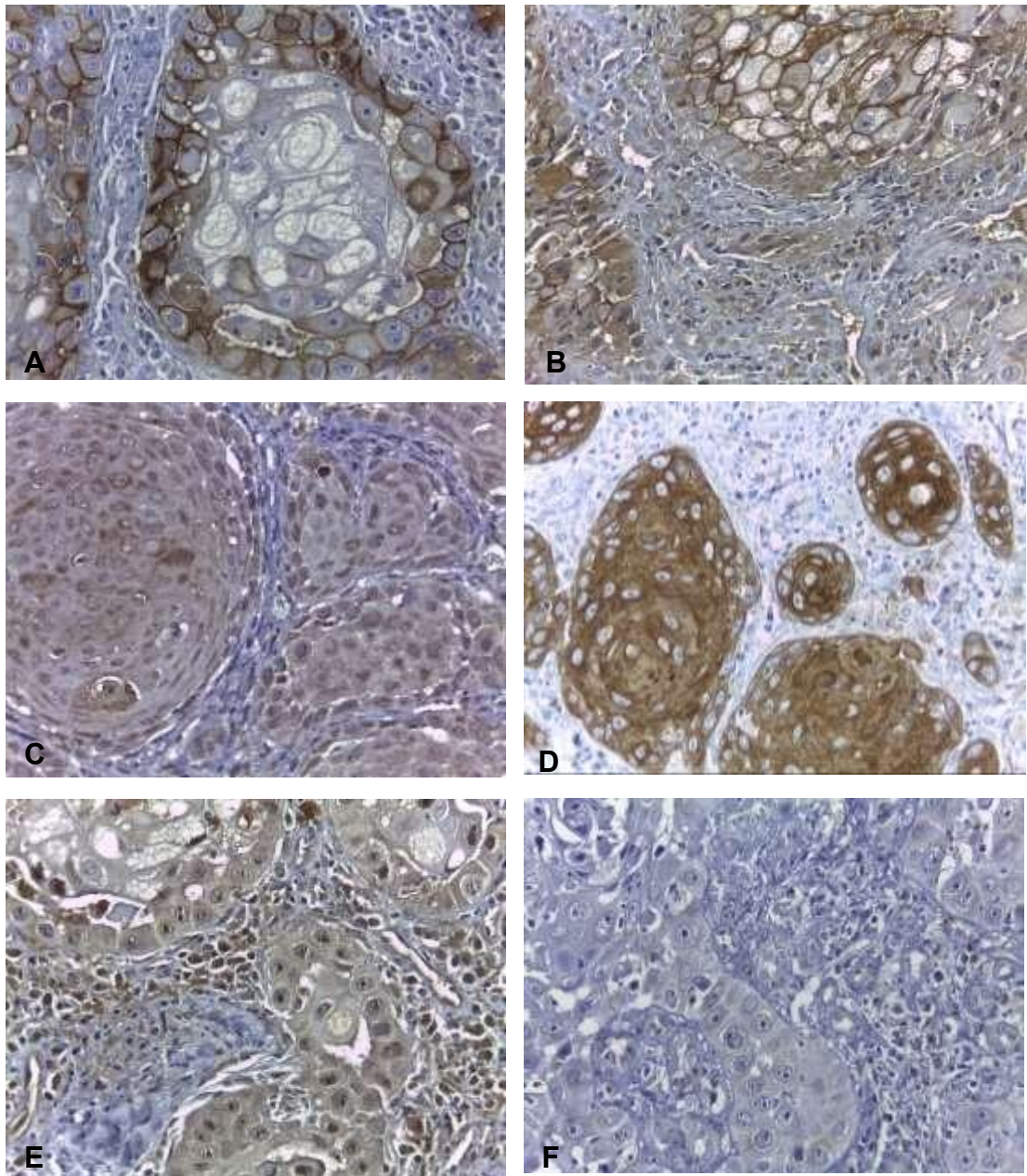


Figura 9. Inmunohistoquímica del carcinoma primario intraóseo con los anticuerpos para: A Podoplanina, 400x; B E-cadherina, 400x; C Citoqueratina 19, 400x; D Pancitoqueratina, 400x; E Twist 400x; F S-100, 400x.

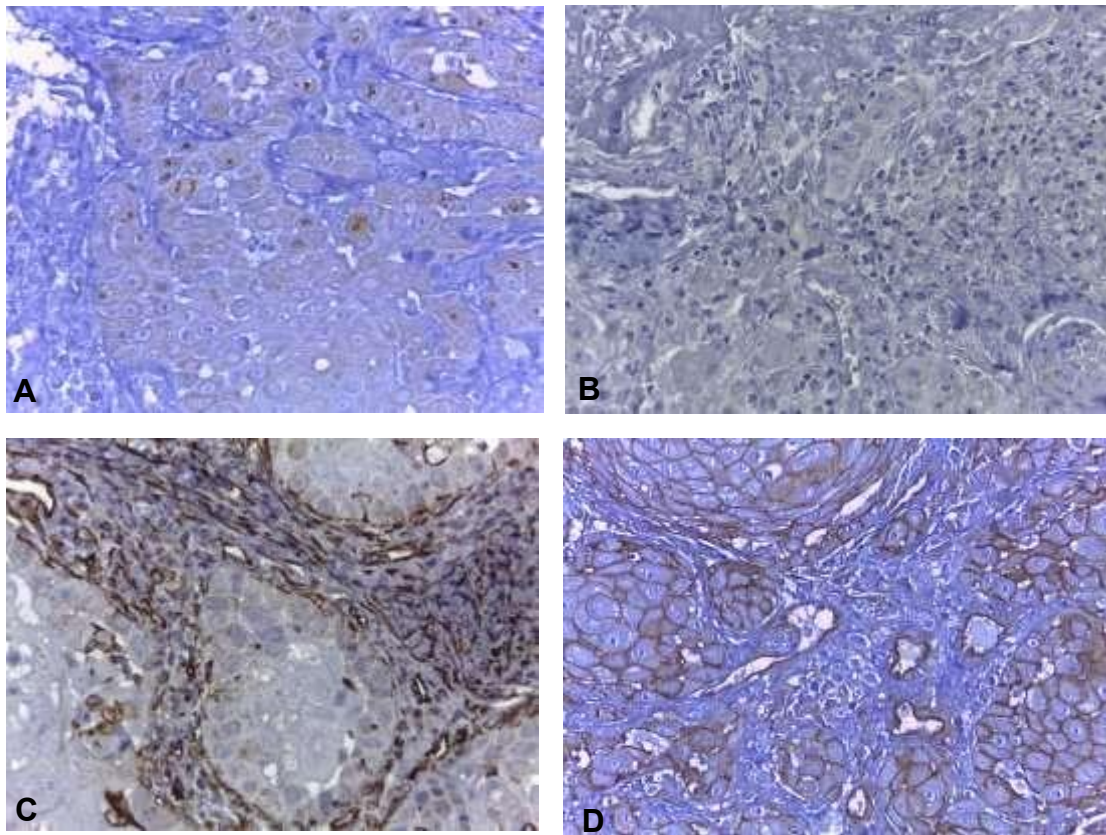


Figura 9. Inmunohistoquímica del PIOC con los anticuerpos: A. Ki-67, 400x; B. SMA, 400x; C. Vimentina, 400x; D. β -catenina, 400x.

Tabla 4. Resultados de la inmunohistoquímica realizada en el presente caso		
Anticuerpo	Reactividad	Localización
Podoplanina	82.3% (+)	Membranosa y citoplasmática en células tumorales
E-cadherina	98.2% (+)	Membranosa y citoplasmática en células tumorales En células del estroma es citoplasmática y ocasionalmente nuclear
Ck-19	94.2% (+)	Citoplasmática difusa y ocasionalmente nuclear en células tumorales

Ck AE1-AE3	98.7% (+)	Citoplasmática y membranosa en células tumorales
Twist	98.8% (+)	Citoplasmática en células tumorales
S-100	16.5% (-)	Negativo para células tumorales; escasas células del estroma tienen expresión focal.
Ki-67	19.5% (-)	Citoplasmático y nuclear focal en células tumorales
SMA	0 %	Negativo
Vimentina	35.3 % (- /+)	Focal en el núcleo de células tumorales
	78.1% (+)	Citoplasmática y membranosa en células del estroma
β- catenina	94.7% (+)	Membranosa en células tumorales

Fuente: Elaboración propia

7. Discusión

El PIOC es una neoplasia poco frecuente, exclusiva de los maxilares, cuyas características clínicas e imagenológicas son compatibles con un proceso patológico quístico agresivo, por lo que su diagnóstico no es simple.

Para ser considerado como PIOC, la lesión debe cumplir las siguientes características: 1) evidencia histológica de CCE, 2) no debe existir comunicación con la mucosa oral o piel, 3) debe descartarse la posibilidad de metástasis de un tumor primario ⁴.

En nuestro caso era evidente que no existía comunicación con la mucosa bucal, ya que esta solo presentaba eritema a causa de la expansión cortical y por lo demás era una mucosa bucal sana, lo cual es consistente con el segundo criterio mayor sugerido para este tipo de lesiones.

En la examinación histológica se pudo comprobar que existían remanentes de epitelio quístico, sin embargo para corroborar con certeza que existía una transición entre el epitelio quístico y el tumor se tenía que haber examinado el espécimen completo.

Para tener la certeza de que es un PIOC ex-quiste odontogénico, se debe demostrar la transición del epitelio quístico de revestimiento hacia carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo ⁵, de lo contrario el diagnóstico sería PIOC *de novo*.

En el presente caso al interrogatorio la paciente mencionó que como tratamiento al dolor le comenzaron un tratamiento de conductos sin obtener un cambio favorable, sumado a las características radiológicas de una lesión difusa, expansiva, con aumento de volumen y un dolor que no cedía ante antibióticos ni antiinflamatorios. En base a lo anterior, se consideró la posibilidad de que se trataba de carcinoma derivado de un quiste odontogénico.

Bodner y cols. en su revisión de 116 casos de PIOC, mencionan que las características clínicas más frecuentemente reportadas para esta lesión son dolor y aumento de volumen, otros síntomas reportados son expansión de las corticales, adhesión de la pared quística a las cavidades óseas y sinusitis ²⁴.

Huang y cols., de manera similar, reportan que el dolor y la inflamación son los síntomas más frecuentes para el PIOC, y mencionan que en el 70% de los casos también se reporta parestesia, entumecimiento labial y desórdenes dentales ²⁵.

Desafortunadamente, en el presente caso no se pudo descartar la presencia de metástasis, por lo cual el diagnóstico sigue siendo posible PIOC, hasta que cumpla con los tres criterios mencionados anteriormente.

Barnes y cols. en la clasificación de la OMS del 2005 para el PIOC, mencionan que la edad promedio en que se puede manifestar esta entidad es

a los 55 años, con un rango de edad de entre 1.3 hasta 90 años y tiene predilección por el género masculino con un radio hombre-mujer de 2:1 ^{3,24}.

En este caso la lesión se presentó en una paciente de 65 años, lo cual entra en el rango de edad reportado. Philipsen y Reichart mencionan que 5.4% de los PIOC se reportan en las dos primeras décadas de vida, 25% se reportan entre la 3^o y 5^o década de la vida, y la gran mayoría, 69.9% de los casos se reportan entre la sexta y octava década de la vida, por lo tanto se puede decir que la mayoría de los casos de PIOC se diagnostican en pacientes mayores y masculinos ²⁶.

En relación a la localización del PIOC, el lugar anatómico donde se localiza con mayor frecuencia este tumor maligno es la región posterior de la mandíbula en un 79% contra 21% de casos reportados en el maxilar ²⁴, consistente con el presente caso.

La patogénesis de este carcinoma se desconoce, pero se considera que la inflamación crónica persistente puede ser un factor predisponente para la transformación maligna del epitelio quístico ²⁶. Boni y cols. proponen que la inflamación crónica es un disparador potencial de la carcinogénesis en el PIOC, ya que se pueden encontrar linfocitos y células plasmáticas en el tejido de la pared del quiste ²⁷.

En los cortes histológicos de este caso se pudo observar un infiltrado parecido al anteriormente descrito.

El examen radiográfico resulta una herramienta útil para el diagnóstico de esta entidad, aunque no debe ser definitivo hasta corroborar con los resultados de la biopsia.

La imagen radiográfica difiere entre cada tipo de PIOC: el tipo sólido muestra una apariencia osteolítica con márgenes mal definidos, mientras que en los otros tipos son muy parecidas a lesiones benignas de la mandíbula, con

márgenes bien definidos en etapas tempranas e irregulares y no corticales en etapas más avanzadas ^{3,28}.

En la ortopantomografía de este caso se pudo observar una lesión mayormente radiolúcida, que presentaba áreas de diferente densidad y de bordes mal definidos.

Kaffe y cols. reportaron en su revisión de las características radiográficas de 24 casos de PIOC, que el 87% eran radiolúcidas mientras que el resto eran lesiones radiopacas-radiolúcidas ²⁹, esto último consistente con nuestro caso.

Además, estos mismos autores reportaron que 61% de las lesiones son uniloculares ²⁹. En general, se puede decir que las características radiográficas de un PIOC son engañosas ya que se asemejan a los quiste odontogénicos y a otros tumores de los huesos maxilares, por lo tanto el diagnóstico de PIOC no debe descartarse como diagnóstico diferencial en lesiones radiolúcidas difusas.

Las radiografías panorámicas tienen un valor limitado para evaluar los márgenes y la extensión de una masa tumoral por la superposición de las estructuras óseas, y no permite la evaluación de tejidos blandos.

La tomografía computarizada permite observar la localización anatómica de la lesión con detalles de margen y extensión a las zonas circundantes, complementando así el diagnóstico radiológico de PIOC ⁵.

En el presente caso la tomografía sirvió para determinar el tamaño de la lesión y la destrucción ósea que había provocado, permitiendo observar una reabsorción ósea irregular y la erosión de las corticales. Dichas características imagenológicas fueron sugestivas de un tumor maligno localmente agresivo.

Cavalcanti y cols. sugieren que el estudio con tomografía puede ayudar a revelar masas de tejido blando, a delinear la extensión de las lesiones malignas y a evidenciar la invasión a las regiones anatómicas adyacentes ³⁰.

En el presente caso la tomografía ayudó a definir la extensión de la lesión, la misma que se mostraba hacia diferentes direcciones y de adentro hacia afuera, características igualmente consistentes con un tumor potencialmente maligno.

La inmunohistoquímica juega un rol de confirmación diagnóstica y soporte a los datos clínicos, radiográficos, imagenológicos e histopatológicos que poseemos, razón por la cual es imprescindible que los patólogos amplíen su conocimiento sobre la técnica, los anticuerpos y sus aplicaciones, así como la interpretación de los mismos.

Además de las características clínicas, imagenológicas e histológicas el presente caso fue sometido a estudios inmunohistoquímicos.

El entendimiento de la patobiología de otros órganos se ha desarrollado rápidamente en los últimos años, pero aún existen muchas interrogantes acerca del perfil genético de los tumores odontogénicos por lo tanto la mejora en el entendimiento de este tipo de tumores puede ayudar a elucidar blancos terapéuticos, mejorar el diagnóstico temprano, y ampliar las modalidades de tratamiento.

Para el presente caso se realizaron diversas tinciones de inmunohistoquímica las cuáles se piensa que ayudaran en mejorar el tratamiento del PIOC, y serán discutidas a continuación.

Las funciones de la podoplanina no están totalmente entendidas, sin embargo, existe un número de estudios in vitro dónde se muestra que esta proteína interacciona con otras moléculas, por ejemplo, por un lado la podoplanina puede interaccionar con ezrin para promover la transición epitelio-mesenquimal; y por otro estimula la formación de filipodia incluso en ausencia del fenómeno anteriormente mencionado ¹⁵.

Wicki y Christofori mencionan que, en los carcinomas de células escamosas en humanos la expresión de podoplanina se detecta principalmente en el

frente invasivo tumoral, y puede promover la migración e invasión de las células del cáncer en ausencia o presencia de la transición epitelio-mesenquimal ^{14,31}.

Por lo tanto se ha postulado que la podoplanina es capaz de inducir la invasión tanto en presencia de la migración celular colectiva como en la migración celular individual.

La función de la E-cadherina en la migración celular no es totalmente clara, pero seguramente tiene un rol activo en el comportamiento celular, lo cual se comprueba por la expresión que encontramos en un número particular de células del estroma que se agrupan en forma de hojas y están expresando E-cadherina.

Dicha expresión podría estar sugiriendo que la E-cadherina está mediando una migración cohesiva y ordenada de células no epiteliales, lo cual descarta que la E-cadherina sea solamente una característica que se debe perder para permitir la migración celular, y sugiere un papel más activo de esta proteína en el proceso de invasión.

Por otro lado, el presente caso mostró positividad para podoplanina en el frente invasivo de los nichos de las células tumorales, pero mantuvo la expresión de E-cadherina, lo cual podría sugerir que este tumor en particular presenta un patrón de migración celular predominantemente colectiva.

Smith y cols. mencionan que los carcinomas escamocelulares primarios de cabeza y cuello expresan el sello de la transición epitelio-mesenquimal, esto es, disminución de la e-cadherina, aumento en la expresión de Vimentina y relocalización de la b-catenina de la membrana al núcleo ¹⁵.

En el presente caso pudimos observar que la expresión de e-cadherina esta disminuida pero no existe pérdida de la misma, aunque su localización era membranosa y citoplasmática lo cual es una expresión anormal de esta proteína.

Por otro lado la expresión de la Vimentina fue más alta en las células del estroma y se observó expresión citoplasmática en pocas células tumorales.

En el caso de la β -catenina aunque algunas células neoplásicas mostraban relocalización de la membrana al núcleo, la mayoría mantuvo la expresión membranosa de la proteína.

Todo lo anterior sugiere que este tumor muestra procesos de invasión diferentes a la transición epitelio-mesenquimal.

Algunos estudios han reportado que en el caso del cáncer oral de células escamosa el patrón más observado es la invasión celular colectiva ²³.

La opinión con respecto a la citoqueratina 19 es diferente dependiendo de cada autor, por un lado Takeda y cols. reportaron que la citoqueratina 19 estaba presente en la capa basal de la mucosa bucal, desaparecía cuando hay displasia y reaparecía en carcinomas *in situ* ³².

También se ha reportado que el cáncer oral bien diferenciado presenta alta positividad para Ck19. Además, se ha reportado que la Ck19 se expresa en cáncer oral invasivo en etapas tempranas, pero no en etapas avanzadas.

La inmunohistoquímica con Ck19 en este caso se utilizó para determinar si existía diferenciación escamosa, lo cual confirma el origen epitelial de esta neoplasia, y es probable que la expresión de esta proteína en el presente caso esté involucrada en la transformación maligna de las células epiteliales.

El Twist es considerado un inductor crítico de la transición epitelio-mesenquimal pues inhibe la expresión de proteínas como la e-cadherina, permitiendo así la adquisición de un fenotipo mesenquimal y de este modo la invasión tumoral ¹⁸.

La expresión de Twist en este caso se consideró alta en el citoplasma de las células tumorales y algunas mostraron expresión en el núcleo; estos

resultados nos hacen considerar que probablemente el Twist esté interviniendo en la disminución de E-cadherina.

Los factores de transcripción Snail y Twist están caracterizados como los factores que tiene mayor influencia en la represión de la E-cadherina y en la inducción de la transición epitelio-mesenquimal ¹⁵.

Sumado a lo anterior, Etemad-Moghamad y Alaeddini en su estudio de 92 casos de carcinoma oral de células escamosas encontraron que la mayoría de los tumores presentan perfiles invasivos con características intermedias entre la migración celular colectiva y la transición epitelio-mesenquimal ²³.

El presente caso tiene alta expresión de Podoplanina y Twist, expresión aberrante de E-cadherina y baja expresión de Vimentina en células tumorales, lo cual sugiere que diferentes fenotipos de invasión se pueden encontrar en una misma lesión.

La proliferación de células tumorales es una actividad que se considera como un indicador de la agresividad del tumor; el Ki-67 es un antígeno que se expresa en el núcleo de las células proliferativas ³³.

En el presente caso se observó una baja expresión del Ki-67, lo cual no puede ser determinante para pensar que no existe una alta proliferación de las células tumorales. Por lo anterior sería necesario hacer un estudio de la expresión de Ki-67 en el tumor completo.

En este caso, la actina de músculo liso y el S-100 se utilizaron únicamente para corroborar que el tumor fuera de origen epitelial, y la expresión baja o negativa de estas proteínas es consistente con este tipo de tumores.

8. Conclusiones

El diagnóstico del carcinoma primario intraóseo puede ser difícil si no se lleva a cabo una adecuada correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos encontrados en cada caso.

Es importante conocer la utilidad y limitaciones de las herramientas de diagnóstico, por ejemplo, una imagen radiológica puede ser sugestiva de distintas patologías, pero solo a través de un estudio histopatológico se debe dictaminar el diagnóstico definitivo.

Las pruebas moleculares mejoran el entendimiento de la patogénesis de los tumores odontogénicos, por lo que auxiliarse de estudios de inmunohistoquímica nos ayudará a tener mejores planes de tratamiento y tal vez algún día se puedan utilizar de manera rutinaria para el diagnóstico del PIOC.

La clasificación debe conjuntar los datos existentes acerca de las pruebas que determinan el diagnóstico de esta neoplasia, por lo que es necesario publicar más casos que demuestren la utilidad de las tomografías y la inmunohistoquímica en este tipo de tumores.

9. Recomendaciones

En los casos que han sido tratados con farmacoterapia y con tratamiento convencional que no responden al tratamiento en 15 días, es necesario realizar estudios más especializados en busca de un diagnóstico acertado.

Cuando existen características imagenológicas de lesiones mixtas y mal definidas, no se debe descartar la posibilidad de que se trate de un carcinoma primario intraóseo.

Si con base en la imagen radiográfica se sospecha de una lesión maligna, la tomografía siempre es una herramienta útil para complementar el diagnóstico.

Cuando existen tumores malignos en cabeza y cuello, se debe verificar la presencia o ausencia de neoplasias en otra parte del cuerpo.

Es necesaria la publicación de más casos que han sido estudiados mediante inmunohistoquímica para poder realizar una comparación de los resultados y así dar un soporte molecular al diagnóstico del PIOC.

10. Referencias bibliográficas

1. Nomura T, Monobe H, Tamaruya N, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaw: two new cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jan 2013;270(1):375-379.
2. Murillo Cortes J, Etayo Pérez A, Sebastián López C, Martino Gorbea R, Rodríguez-Cortel J. Carcinoma intraóseo primario originado en un quiste mandibular. Vol 7. España: Medicina Oral; 2002:370-374.
3. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon2005.
4. Adachi M, Inagaki T, Ehara Y, et al. Primary intraosseous carcinoma arising from an odontogenic cyst: A case report. *Oncol Lett*. Sep 2014;8(3):1265-1268.
5. Jain M, Mittal S, Gupta DK. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma Arising in Odontogenic Cysts: An Insight in Pathogenesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Jan 2013;71(1):E7-E14.
6. Philipsen HP, Reichart PA. Classification of odontogenic tumours. A historical review. *J Oral Pathol Med*. Oct 2006;35(9):525-529.
7. Portilla Robertson J, Aguirre Montes de Oca A, Gaitán Cepeda LA. *Texto de Patología Oral*. México: El ateneo; 1989.
8. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 6th ed. United States2012.
9. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Vol 6. University of Michigan: *Molecular Oncology*; 2012:140-146.
10. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. Vol 30: *Indian J Med Paediatr Oncol*; 2009:1-8.
11. Duraiyan J, Govindarajan R, Kaliyappan K, Palanisamy M. Applications of immunohistochemistry. *J Pharm Bioallied Sci*. Aug 2012;4(Suppl 2):S307-309.
12. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran *PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE*. Ninth Edition ed. Canada: Elsevier Book Aid International; 2015:332-334.
13. Tsuneki M, Maruyama S, Yamazaki M, Cheng J, Saku T. Podoplanin expression profiles characteristic of odontogenic tumor-specific tissue architectures. *Pathology Research and Practice*. 2012;208(3):140-146.
14. Wicki A, Christofori G. The potential role of podoplanin in tumour invasion. *British Journal of Cancer*. Jan 2007;96(1):1-5.
15. Smith A, Teknos TN, Pan QT. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. Apr 2013;49(4):287-292.
16. Yoshida K, Sato K, Tonogi M, Tanaka Y, Yamane GY, Katakura A. Expression of Cytokeratin 14 and 19 in Process of Oral Carcinogenesis. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2015;56(2):105-111.

17. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours - review with emphasis on 10 markers. *Histopathology*. Jan 2014;64(1):101-118.
18. Escobar-Cabrera J, Lca BS, Ga GA. The Role of Transcription Factor TWIST in Cancer Cells. Vol 4. *J Genet Syndr Gene Ther*2013:124.
19. Natarajan J, Hunter K, Mutalik VS, Radhakrishnan R. Overexpression of S100A4 as a biomarker of metastasis and recurrence in oral squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci*. 2014 Sep-Oct 2014;22(5):426-433.
20. Gong Y, Wang L, Wang H, Li T, Chen X. The expression of NF-kappaB, Ki-67 and MMP-9 in CCOT, DGCT and GCOC. *Oral Oncol*. Jun 2009;45(6):515-520.
21. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3150-3154.
22. Shiratsuchi H, Nakashima T, Hirakawa N, et al. beta-Catenin nuclear accumulation in head and neck mucoepidermoid carcinoma: its role in cyclin D1 overexpression and tumor progression. *Head Neck*. Jun 2007;29(6):577-584.
23. Etemad-Moghadam S, Alaeddini M. Invasion Phenotypes of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Sep 2015;23(8):e12-16.
24. Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst: a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J Oral Pathol Med*. Nov 2011;40(10):733-738.
25. Huang JW, Luo HY, Li Q, Li TJ. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws. Clinicopathologic presentation and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. Nov 2009;133(11):1834-1840.
26. Reichart P, Philipsen H. *Odontogenic tumors and allied lesions.*: Quintessence Publishing; 2004:239-247.
27. Boni P, Sozzi D, Novelli G, Pagni F, Valente G, Bozzetti A. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Jaws: 6 New Cases, Experience, and Literature Comparison. *J Oral Maxillofac Surg*. Sep 2015.
28. Matsuzaki H, Katase N, Matsumura T, et al. Solid-type primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible: a case report with histopathological and imaging features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Nov 2012;114(5):e71-77.
29. Kaffe I, Ardekian L, Peled M, Machtey E, Laufer D. Radiological features of primary intra-osseous carcinoma of the jaws. Analysis of the literature and report of a new case. *Dentomaxillofac Radiol*. Jul 1998;27(4):209-214.

30. Cavalcanti MG, Veltrini VC, Ruprecht A, Vincent SD, Robinson RA. Squamous-cell carcinoma arising from an odontogenic cyst--the importance of computed tomography in the diagnosis of malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Sep 2005;100(3):365-368.
31. Oliveira DT, de Santis LP, Assao A, et al. The relationship between ezrin and podoplanin expressions in keratocystic odontogenic tumors. *Bmc Oral Health.* Dec 2014;14:6.
32. Takeda T, Sugihara K, Hirayama Y, Hirano M, Tanuma JI, Semba I. Immunohistological evaluation of Ki-67, p63, CK19 and p53 expression in oral epithelial dysplasias. *J Oral Pathol Med.* Jul 2006;35(6):369-375.
33. Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S, et al. The relationship of the histologic grade at the deep invasive front and the expression of Ki-67 antigen and p53 protein in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* Nov 2005;34(10):602-607.