



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL PROGRAMA DE  
TITULACIÓN POR ALTO PROMEDIO (TAP)**

**CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS:  
REVISIÓN DE 10 AÑOS.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

**MÓNICA MONSERRAT JIMÉNEZ SALINAS**

**TUTORA: Mtra. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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 la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido realizar mis estudios.

A la Mtra. Beatriz Aldape por su guía, confianza y apoyo, por el tiempo que dedico en las correcciones del presente trabajo y por la motivación que nos transmite para seguir adelante. Por enseñarme la responsabilidad hacia los pacientes y el gusto por servir a los demás.

Le agradezco por todos sus conocimientos y enseñanzas que me brindo y por la confianza que siempre tuvo hacia mí.

## DEDICATORIAS

### **A mis padres:**

A Silvia y Ramón pilares fundamentales en mi vida, con mucho cariño les dedico todo mi esfuerzo en reconocimiento a todo el sacrificio puesto para que saliera adelante en mis estudios. Gracias por su confianza, por creer en mí, por su apoyo incondicional, por su paciencia, sus consejos y por todo el amor que me brindan día con día.

### **A mi hermana:**

A Rosario por ser mi compañía, mi amiga, por su apoyo, por ser mi ejemplo a seguir para salir adelante, por estar conmigo siempre que lo necesito y por ayudarme a crecer y madurar a tu lado.

### **A mis tíos:**

A Lourdes por todas sus atenciones, apoyo y amor en cada una de las etapas de mi vida.  
A Telesforo, por guiarme y aconsejarme en aspectos personales y escolares, por motivarme a la lectura e impulsarme a realizar todos mis proyectos.

## ÍNDICE GENERAL

Contenido	Página
<b>I. Introducción</b>	8
<b>II. Antecedentes</b>	9
<b>III. Marco Teórico</b>	10
3.1 Epidemiología	10
3.2 Frecuencia de cáncer oral y de orofaringe en E.U	11
<b>IV. Etiología</b>	15
4.1 Factores predisponentes	15
4.2 Lesiones potencialmente malignas	20
4.3 Estado precanceroso	21
4.4 Displasia epitelial	21
<b>V. Localización</b>	22
<b>VI. Sintomatología</b>	23
<b>VII. Características clínicas</b>	25
<b>VIII. Características histológicas</b>	27
<b>IX. Bases moleculares del cáncer oral</b>	29
9.1 Carcinogénesis	31
9.2 Ciclo celular	31
9.2.1 Fases del ciclo celular	32
9.3 Oncogenes	34
9.4.1 Genes supresores del cáncer	36
9.4 Apoptosis	37
<b>X. Diagnostico</b>	40
<b>XI. Prevención</b>	41
<b>XII. Tratamiento</b>	42
<b>XIII. Planteamiento del problema</b>	47
<b>XIV. justificación</b>	47
<b>XV. Objetivos</b>	48
15.1 General	48

Contenido	Página
15.2 Específicos	
<b>XVI. Material y Métodos</b>	<b>49</b>
16.1 Población de estudio	49
16.2 Criterios	49
16.2.1 Criterios de inclusión	
16.2.2 Criterios de exclusión	
16.3 Variables	49
16.4 Metodología	50
16.4.1 Método de recolección de la información	
16.4.2 Análisis estadístico	
<b>XVII. Resultados</b>	<b>51</b>
<b>XVIII. Discusión</b>	<b>54</b>
<b>XIX. Conclusión</b>	<b>55</b>
<b>XX. Referencias</b>	<b>56</b>

## INDICE DE FIGURAS

Contenido	Página
<b>Figura 1.</b> Leucoplasia. Persona que bebió una botella de vodka y fumaba 20 cigarrillos al día. También desarrollo mieloma. <sup>(1)</sup>	20
<b>Figura 2.</b> Eritroplasia lesión potencialmente maligna. El carcinoma desarrollado en este paciente quien actualmente tenía liquen plano y displasia liquenoide. <sup>(1)</sup>	20
<b>Figura 3.</b> Displasia epitelial. Alteraciones arquitectónicas. Modificada de cáncer y precáncer oral. <sup>(44)</sup>	22
<b>Figura. 4.</b> Displasia epitelial. Alteraciones celulares. Modificada de cáncer y precáncer oral <sup>(44)</sup> .	22
<b>Figura 5.</b> Carcinoma en la encía <sup>(1)</sup>	29
<b>Figura 6.</b> Carcinoma en el alveolo <sup>(1)</sup>	29
<b>Figura 7.</b> Histopatología del carcinoma de células escamosas que muestra islotes de epitelio displásico y nidos de células en la lámina propia. <sup>(1)</sup>	30
<b>Figura 8.</b> Simplificación esquemática del proceso de la carcinogénesis. <sup>(1)</sup>	32
<b>Figura 9.</b> Diferencias entre receptor normal y receptor mutado. FC: factor de crecimiento; R: receptor; N: núcleo celular. <sup>(42)</sup>	33
<b>Figura 10.</b> Fases del ciclo celular. Modificada de cáncer y precáncer oral <sup>(44)</sup> .	35
<b>Figura 11.</b> Sinopsis de los mecanismos básicos de la apoptosis	40

## INDICE DE TABLAS

Contenido	Página
<b>Tabla 1:</b> Frecuencia de cáncer oral y de orofaringe	13
<b>Tabla 2:</b> lesiones orales potencialmente malignas	18
<b>Tabla 3.</b> Frecuencia de COCE en diferentes sitios <sup>(1)</sup>	23
<b>Tabla 4.</b> Distribución de la localización de los COCE según cada autor	25
<b>Tabla 5.</b> Sintomatología de COCE encontrada según los distintos autores	27
<b>Tabla 6.</b> Distribución por género y edad de 101 casos de COCE. Fuente directa	52

## INDICE DE GRAFICAS

Contenido	Página
<b>Grafica 1:</b> Por ciento de los nuevos casos por grupo de edad: cavidad oral y faringe Cáncer	11
<b>Grafica 2:</b> Frecuencia de cáncer oral y de orofaringe	13
<b>Grafica 3 y 4:</b> Porcentaje de casos y 5 años de supervivencia relativa de etapa de diagnóstico: cáncer de cavidad oral y faringe.	14
<b>Grafica 5.</b> Distribución por género de 101 casos de COCE. Fuente directa	51
<b>Grafica 6.</b> Distribución por género y edad de 101 casos de COCE. Fuente directa.	52
<b>Grafica 7.</b> Grado de diferenciación de COCE de 101 casos. Fuente directa.	53

## I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más común de cabeza y cuello con una predilección del 90%, la localización principal es en la lengua y el piso de boca, así como en labio y paladar. <sup>(1)</sup>

El carcinoma epidermoide o carcinoma de células escamosas, o también llamado epitelioma espinocelular, presenta varios grados de diferenciación escamosa y se disemina rápidamente hacia los ganglios linfáticos y da metástasis loco-regional y a distancia. <sup>(2)</sup>

Otras neoplasias malignas que se encuentran en cavidad bucal son de glándulas salivales (adenocarcinomas), linfomas, melanomas, sarcoma de Kaposi, o metástasis a la boca que solo representa el 1%.

Las causas principales de las lesiones premalignas y malignas en la cavidad bucal son multifactoriales, y dentro de estas se encuentran los factores predisponentes y causales exógenos como el tabaco, el alcohol, lesiones precursoras como leucoplasia, eritroplasia, factores endógenos, como la herencia, malnutrición y factores hormonales.

Dentro de los factores predisponentes más importantes para el desarrollo del COCE se encuentran el consumo de alcohol y de tabaco; recientemente un subgrupo se ha asociado al virus del papiloma humano (VPH 16-18). El cáncer oral afecta principalmente a los labios y lengua, pero se clasifica según el sitio de la clasificación internacional de enfermedades ICD-10. <sup>(1)</sup>

El propósito del presente trabajo fue describir e identificar las características sociodemográficas e histopatológicas de 101 casos de COCE en 10 años de un servicio privado de patología bucal.

## II. ANTECEDENTES

Desde las primeras descripciones de las necropsias y biopsias se han usado una gran variedad de términos para referirse a estas prácticas anatomopatológica. Desde la medicina galénica se basaban en sus conocimientos anatómicos en disecciones de animales. A partir de la muerte de Alejandro V, se empezó la práctica de autopsias en humanos con el fin de conocer el cómo y el porqué de la muerte. A partir de Vesalio (1514-1564) y las colecciones de autopsias, los médicos consideraron los estudios postmortem, como una necesidad para buscar las causas y explicación de los síntomas y signos presentados en la enfermedad y muerte del paciente. <sup>(3)</sup>

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) demostró en su obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagati*, que las alteraciones de los órganos explican los síntomas observados, en esta obra se recopilan los protocolos de necropsias e historias clínicas de más de 600 casos. En Viena, Karl Rockitansky (1804-1878), afirma que realizó más de 30,000 estudios posmortem. En el siglo XX los estudios posmortem son utilizados para controlar la evolución y extensión de las lesiones según los tratamientos aplicados. En algunos países como los escandinavos la autopsia, es obligatoria a todo paciente fallecido en el hospital. <sup>(3)</sup>

En nuestro país existe la ley de estudios postmortem desde 1980. Y se encuentra causas individuales de muerte en alrededor del 50%, otro 40% de casos demuestran que la muerte condujo la suma o intervención de más de un factor, y el 10% no se encuentra la causa de la muerte. <sup>(3,4,5)</sup>

En Alemania, Ruge y Esmarch señalaron el gran interés médico que podría tener la realización de biopsias. En países como Estados Unidos la patología quirúrgica es una rama o especialidad de la anatomía patológica. El patólogo que recibe la biopsia debe conocer datos de identificación del paciente, nombre, edad, sexo y raza, intervenciones que se le han realizado, y diagnósticos sospechados por el clínico, e información de tratamientos como radiación si se le han administrado hormonas u otras acciones terapéuticas que puedan alterar las características histológicas. <sup>(3,6)</sup>

## MARCO TEORICO

### III. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de COCE de la cavidad bucal se ha incrementado en forma exponencial en la última década; informes recientes de la Organización Mundial de la Salud lo sitúan como la sexta causa de cáncer, pues corresponde al 4% de cáncer en el organismo y más del 90% de las neoplasias malignas de la cavidad oral y orofaringe. El COCE afecta predominantemente a personas mayores, en su gran mayoría del sexo masculino, a partir de los 40 años con un pico máximo a la edad de los 60 años. <sup>(10)</sup>

#### **Las variables que afectan con frecuencia al cáncer bucal son:**

**Raza:** Entre la población afroamericana de Estados Unidos, la tasa de cáncer de cavidad oral y orofaringe es cuatro veces mayor que en blancos y latinos; la supervivencia es también menor en ese grupo étnico, asociada al diagnóstico en etapas más avanzadas. <sup>(23)</sup>

**Sexo:** El incremento en el hábito tabáquico de la mujer, desde fines de los años sesenta, ha hecho que la proporción hombre: mujer cambie de 6:1 a 4:1. Existen informes de una leve disminución de la tasa de cáncer de cabeza y cuello en el hombre y aumento en las mujeres. <sup>(24,25,26)</sup>

En el 2007 la cifra calculada de nuevos pacientes con cáncer de boca fue de 500 mil en todo el mundo; aunque este incremento se ha presentado en la población general, es cada vez mayor en mujeres jóvenes ( $\leq 40$  años) y no fumadoras.

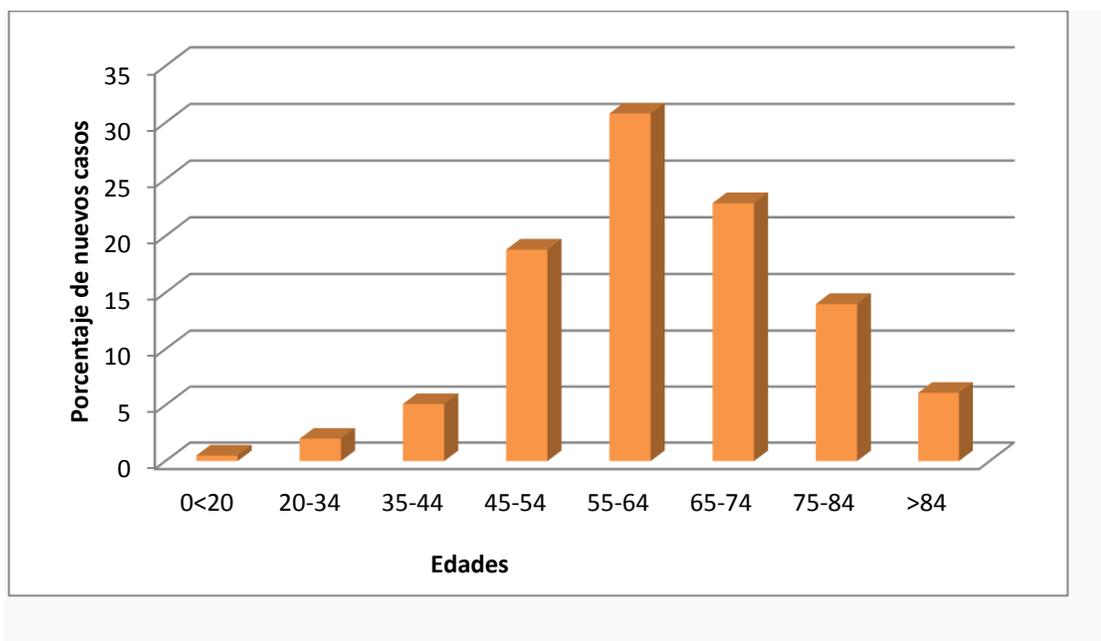
El carcinoma oral de células escamosas es el más frecuente y representa aproximadamente el 3-4% de las neoplasias malignas y más del 90% de cáncer de cabeza y cuello. <sup>(9,10)</sup>.

La incidencia del COCE es variable dependiendo del área geográfica estudiada. En el año 2002 el cáncer de la cavidad oral se presentó en 274,000 casos, con casi dos tercios de ellos en hombres. El área más afectada es Melanesia (31,5 por cada 100,000 hombres y 20,2 por cada 100,000 mujeres). La tasa en hombres consumidores de tabaco y alcohol, es mayor en el este de Europa (11,3 por cada 100,000), pero actualmente se ha observado un incremento en la incidencia del COCE (rango 0,4%-4%) en pacientes menores de 40 años y en mujeres en los que estos factores de riesgo no están presentes. <sup>(11)</sup> De hecho, mientras la incidencia del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello ha descendido en general, la incidencia del cáncer orofaríngeo y de lengua ha aumentado en pacientes jóvenes, grupo en el cual el tiempo de consumo de tabaco y/o alcohol es menor. <sup>(12-13)</sup>

Así, durante el periodo 1973-2001 se ha observado un incremento del COCE en la lengua, base de la lengua y amígdala en EEUU en pacientes blancos de 20 a 40 años. <sup>(13-14)</sup> Datos similares se han detectado en otros países como Inglaterra, Escocia, Suiza, Escandinavia y Eslovaquia. <sup>(13-15)</sup>

## FRECUENCIA DE CANCER ORAL Y DE OROFARINGE EN ESTADOS UNIDOS

- ▶ El número de nuevos casos de cáncer de cavidad oral y faringe fue de 11,1 por cada 100.000 hombres y mujeres por año. El número de muertes fue de 2,4 por cada 100.000 habitantes por año. Estos casos de muertes están basados a partir del año 2009-2013 ajustado por edad. <sup>(16)</sup> (Grafica 1)
- ▶ Riesgo de desarrollar cáncer: Aproximadamente el 1,1% de los hombres y las mujeres serán diagnosticadas con cáncer de cavidad oral y faringe en algún momento de su vida, basado en los datos de 2010-2012. <sup>(16)</sup>
- ▶ La prevalencia de cáncer: En 2013 había un estimado de 300,682 personas que viven con cáncer de cavidad oral y faringe en los Estados Unidos. <sup>(16)</sup>
- ▶ El número de nuevos casos de la cavidad bucal y de la faringe del cáncer fue de 11,1 por cada 100.000 hombres y mujeres por año en base a casos 2009-2013. <sup>(16)</sup> (Tabla 1) (Grafica 2)



Grafica 1: Por ciento de los nuevos casos por grupo de edad: cavidad oral y faringe  
Cáncer

<b>AÑO</b>	<b>NUEVOS CASOS HOMBRES</b>	<b>NUEVOS CASOS MUJERES</b>	<b>MUERTES DE EE.UU.</b>
1975	13.2	-	4.3
1976	13.3	-	4.2
1977	12.7	-	4.3
1978	13.4	-	42
1979	14.0	-	42
1980	13.3	-	42
1981	13.6	-	41
1982	13.3	-	40
1983	13.3	-	39
1984	13.5	-	39
1985	13.3	-	38
1986	12.5	-	37
1987	13.2	-	35
1988	12.1	-	36
1889	12.1	-	35
1990	12.7	-	36
1991	12.2	-	35
1992	12.0	11.7	33
1993	12-4	11.9	33
1994	11.7	11.4	32
1995	11.5	11.2	32
1996	11.2	11.5	30
1997	10.6	11.4	30
1998	10.8	11.1	30
1999	11.1	10.4	27
2000	10.5	10.6	27
2001	10.8	10.5	27
2002	11.1	10.7	27
2003	10.5	10.2	26
2004	10.8	10.4	26

2005	10.7	10.3	25
2006	10.8	10.2	25
2007	10.8	10.4	25
2008	11.0	10.7	25
2009	11.0	10.6	24
2010	10.9	10.5	25
2011	11.3	10.7	25
2012	11.1	10.6	25
2013	11.4	10.8	24

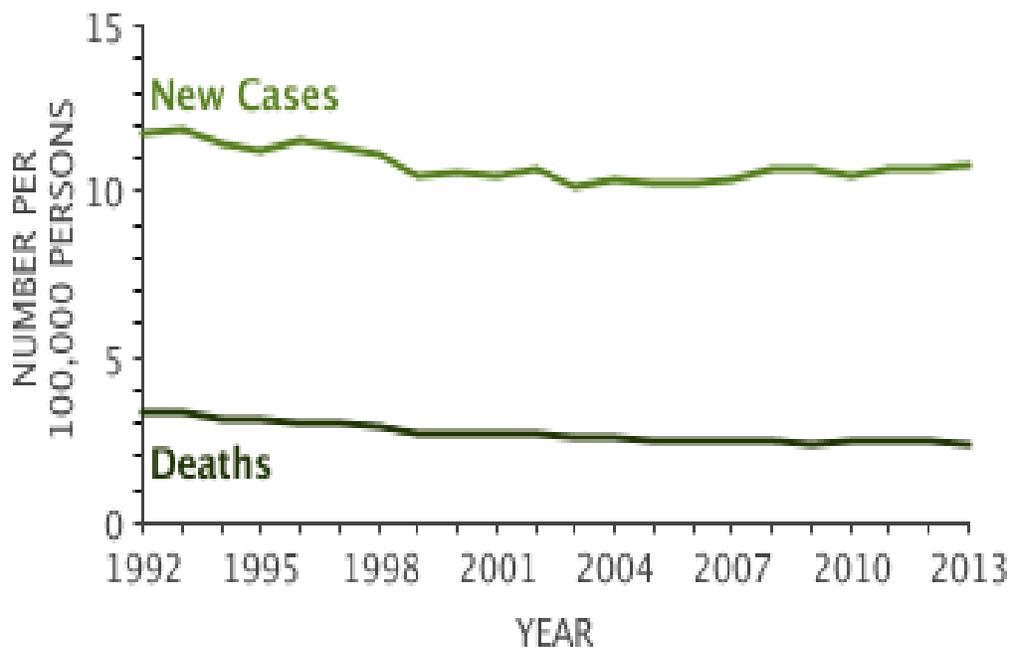
Tabla 1: Frecuencia de cáncer oral y de orofaringe



PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA EN 5 AÑOS

**64.0%**

2006-2012

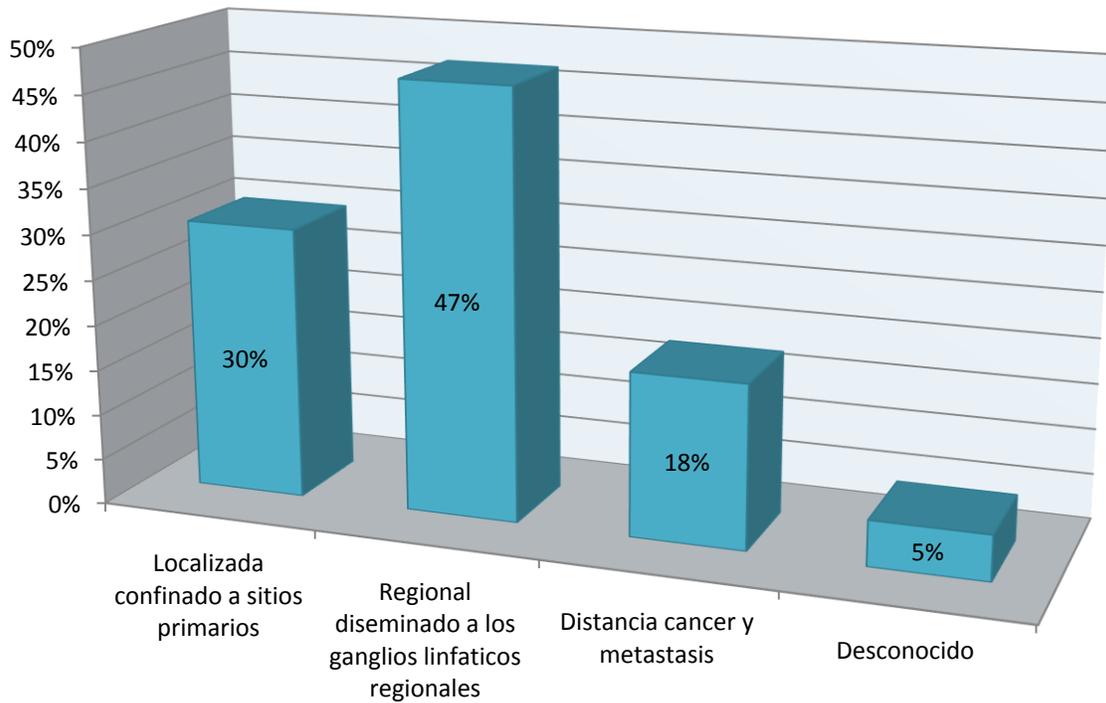


Grafica 2: Frecuencia de cáncer oral y de orofaringe

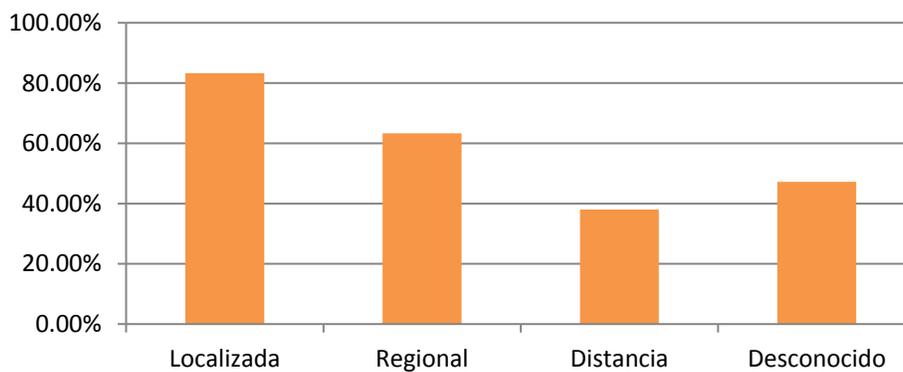
National cancer institute surveillance, epidemiology, and end results program.  
<http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>

Porcentaje de casos y 5 años de supervivencia relativa de etapa de diagnóstico: cáncer de cavidad oral y faringe. <sup>(16)</sup>

### PORCENTAJE DE CASOS POR ESTADIOS



### 5 años de supervivencia relativa



**Grafica 3 y 4: Porcentaje de casos y 5 años de supervivencia relativa de etapa de diagnóstico: cáncer de cavidad oral y faringe.**

National cancer institute surveillance, epidemiology, and end results program. <http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>

#### IV. ETIOLOGIA

La asociación con el consumo de alcohol-tabaco es la causa principal del carcinoma epidermoide de la cavidad bucal. La cerveza y los destilados claros están más relacionados con los que se localizan en el tercio posterior de lengua, piso de boca y región glosoamidalina; la placa dentobacteriana que condiciona gingivitis es otro factor importante al igual que el déficit vitamínico y la exposición a la luz solar (labio inferior). La candidiasis y el herpes viral están relacionados con la posible acción carcinogénica en el área bucal. También se tienen evidencias de la acción del VIH en la aparición de lesiones tumorales en la mucosa bucal. Por otro lado, el virus del papiloma humano (VPH) ha sido recientemente implicado en el cáncer bucal. Las infecciones, radiaciones, dieta están asociados a una mayor incidencia de cáncer oral; de igual forma se relaciona la inmunosupresión, el incremento de la incidencia de cáncer oral en jóvenes podría deberse a un problema de inmunosupresión crónica por el virus del VIH.

#### FACTORES PREDISPONENTES



- Tabaco
- Alcohol
- Tabaco- Alcohol
- Dieta
- Genética
- Inmunosupresión
- Infecciones ( bacterianas, virales y micoticas)
- Irritantes locales
- Radiaciones
- Factores socioeconómicos y ocupacionales

#### Tabaco y alcohol

Los factores de riesgo por excelencia son el consumo de tabaco y abuso de alcohol, los cuales aumentan el riesgo sinérgicamente. El tabaco y el alcohol son los responsables del 75% de cáncer oral y orofaríngeo en Europa, América y Japón. El aumento en la incidencia

del COCE se ha atribuido al aumento del consumo de alcohol en el Norte de Europa y al aumento de tabaco en zonas del Sur de Europa. Aproximadamente el 80% de los pacientes con COCE han sido fumadores, teniendo estos pacientes un riesgo de 5 a 7 veces mayor de desarrollar tumores de cabeza y cuello que los no fumadores. <sup>(17)</sup>

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer de boca; el 90% de cáncer de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco. <sup>(18)</sup>

El consumo de alcohol se asocia al incremento en el riesgo de padecer cáncer de boca, orofaringe y laringe supraglótica. El riesgo de cáncer en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores, y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es cuatro veces mayor en los bebedores. <sup>(18-19)</sup>

Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de la saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, desregulación del sistema enzimático del citocromo p450, enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN, incrementa el daño cromosómico y los niveles séricos de acetaldehído. <sup>(18-20)</sup>

Un estudio previo ha demostrado que los *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus mitis* son capaces de producir grandes cantidades de acetaldehído, por lo que esto supone una nueva teoría en el mecanismo de la patogénesis del alcohol en el cáncer. Este mecanismo podría explicar que pacientes con una higiene oral deficiente tengan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer oral. <sup>(21)</sup> Hasta el 50% de los pacientes diagnosticados de COCE presentan en su historia el consumo de alcohol. Estudios que intentan determinar las diferencias entre vino, cerveza y licores fuertes indican que la consumición excesiva de todo tipo de bebida alcohólica aumenta el riesgo. Aquellos pacientes que consumen más de 100g de alcohol al día tienen el riesgo 30 veces mayor de padecer COCE que aquellos que consumen menos de 15g de alcohol al día. <sup>(21-22)</sup>

Otras variables que afectan con frecuencia al cáncer bucal son:

**Dieta y nutrición:** los hábitos dietéticos desempeñan un papel en el desarrollo de cáncer oral. Una dieta rica en frutas y verduras y baja en producción de origen animal reduce el riesgo de cáncer oral.

**Hábitos de mascar Betel:** El betel es ampliamente utilizado en todo el mundo, en particular en las comunidades del sur de Asia. El betel son hojas con tabaco, especias, y cal. Su uso causa decoloración de la mucosa oral y los dientes, puede predisponer a fibrosis submucosa, eritroplasia y leucoplasia. <sup>(1)</sup> Están predispuestos a distintos padecimientos de cáncer y enfermedades potencialmente malignas como:

- Cáncer oral
- Cáncer esofágico
- Cáncer de páncreas
- Cáncer hepatocelular.

Otras condiciones:

- Hipertensión
- Síndrome metabólico
- Cirrosis hepática
- Enfermedad renal crónica
- Dermatitis de contacto
- Periodontitis.

**FACTORES ETIOLOGICOS Y LESIONES ORALES POTENCIALMENTE  
MALIGNAS**

<b>Lesión</b>	<b>Factores etiológicos</b>	<b>Características</b>
Eritroplasia	Tabaco/ alcohol	Placa roja y plana
Leucoplasia	Tabaco/ alcohol, VPH	Placa de color blanco
Leucoplasia verrucosa proliferativa	Tabaco/ alcohol	Placa blanca nodular
Queilitis actínica	Luz solar	Placa blanca / erosiva
Liquen plano	Idiopática	Placa blanca / erosiva
Fibrosis submucosa		Mucosa inmóvil
Lupus eritematoso discoide	Idiopática	Placa blanca / erosiva
Candidiasis crónica	Cándida albicans	Placa blanca
Leucoplasia sifilítica	Sífilis	Placa blanca
Atipia en pacientes inmunocomprometidos	Virus del papiloma	Placa blanca
Disqueratosis congénita	Genética	Placa blanca
Síndrome Peterson-kelly	Deficiencia de hierro	
Queratosis sublingual	Tabaco/ alcohol	Placa blanca

Tabla 2: Factores etiológicos y lesiones orales potencialmente malignas <sup>(1)</sup>

## Virus del Papiloma Humano (VPH)

La participación del VPH en la carcinogénesis oral y orofaríngea fue propuesta inicialmente por Syrjänen y cols en el año 1983. <sup>(27)</sup> Existen más de 120 tipos diferentes de VPH, con aproximadamente 40 tipos asociados a lesiones del tracto genital. El VPH, especialmente los genotipos que se sabe que tienen potencial oncogénico en el cérvix uterino y en piel, como el VPH 16 y 18, se encuentra en pequeñas proporciones a nivel oral. Estudios recientes sugieren que el VPH podría ser el responsable de una pequeña fracción del cáncer oral y hasta de un 40% de los orofaríngeos. El VPH 16 es un genotipo de alto riesgo y representa alrededor de 90-95% de cáncer orofaríngeo de células escamosas. <sup>(1,28,29, 30)</sup>

Los tipos de cáncer oral asociado al VPH son:

- ▶ Carcinomas basaliodes
- ▶ VPH - 16 ( 90 %): también los tipos 18, 31 , 33
- ▶ Asociado con la expresión reducida del gen supresor tumoral ( Genes p53 y Rb )
- ▶ No vinculada al alcohol o el consumo de tabaco o mal estado de salud bucal
- ▶ Asociado con un elemento genético

La genética juega un papel menor en COCE, los pacientes tienen una predisposición a desarrollar neoplasias múltiples por presentar una condición hereditaria como: <sup>(1)</sup>

- ✿ La anemia de Fanconi: enfermedad hereditaria recesiva, caracterizada por anomalías congénitas e insuficiencia de la médula ósea, con una predisposición a desarrollar cáncer, en particular carcinoma de células escamosas de cabeza y el cuello. <sup>(1)</sup>
- ✿ Disqueratosis congénita: caracterizada por anormalidades mucocutáneas, insuficiencia de la médula ósea y con predisposición a desarrollar cáncer.
- ✿ Xeroderma pigmentoso: enfermedad asociada con un defecto en el mecanismo de reparación del ADN el cual es dañado por la luz ultravioleta. <sup>(1)</sup>

Las lesiones potencialmente malignas que pueden progresar a COCE son:



**Figura 1.** Leucoplasia. Persona que bebió una botella de vodka y fumaba 20 cigarrillos al día. También desarrollo mieloma. <sup>(1)</sup>



**Figura 2.** Eritroplasia lesión potencialmente maligna. El carcinoma desarrollado en este paciente quien actualmente tenía liquen plano y displasia liquenoide. <sup>(1)</sup>

### LEUCOPLASIA

La leucoplasia oral (LO) es la lesión precancerosa más frecuente de la mucosa oral. Es una lesión blanca, no desprendible al raspado, que no puede catalogarse como ninguna otra lesión y en la que existe un riesgo constatado de desarrollar cáncer oral. La mayor frecuencia aparece en varones de 40-50 años siendo la encía y la mucosa yugal las localizaciones predominantes.

Etiológicamente se distinguen dos tipos de leucoplasias: las asociadas al tabaco y las idiopáticas.

Existen dos tipos de leucoplasias, las homogéneas y las no homogéneas. La no homogéneas se subdividen en eritroleucoplasias, nodulares y exofíticas.

La leucoplasia homogénea se caracteriza por ser una lesión predominantemente blanca, uniforme y plana. <sup>(1, 34)</sup>

### ERITROPLASIA

Es una lesión de la cavidad oral que presenta áreas rojas y que no puede ser reconocida como otra condición. La eritroplasia es menos frecuente que la leucoplasia, oscilando su rango de prevalencia entre 0,02% y 0,83%. Es más frecuente en pacientes de mediana edad con un ligero predominio en hombres. La etiología de la eritroplasia ha sido poco estudiada, siendo los factores predisponentes el alcohol y el tabaco. Se localiza con mayor frecuencia en paladar blando y el piso de boca, aunque pueden verse afectadas otras áreas como la zona retromolar y el labio. La lesión puede ser lisa, granular o moteada. En ocasiones se halla asociada a otras patologías, como el liquen plano oral. <sup>(1, 35)</sup>

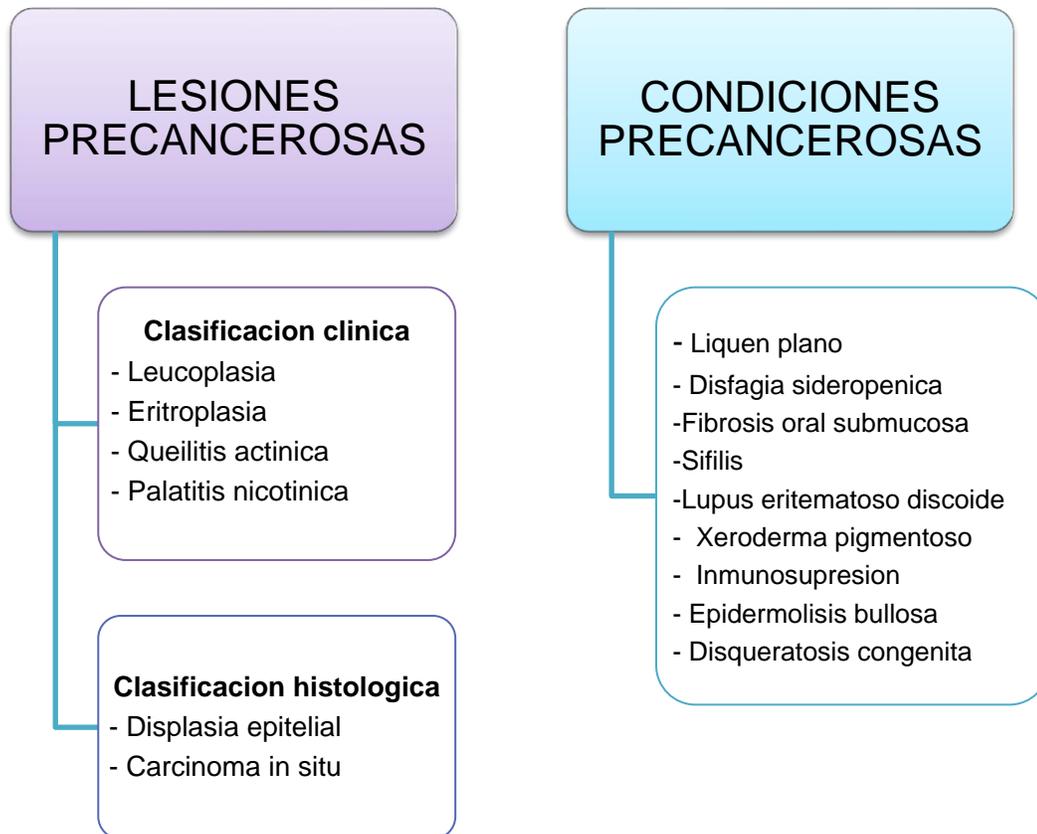
**Estado precanceroso**

El carcinoma oral de células escamosas se desarrolla:

- “De novo”, desarrollándose directamente a partir de mucosa sana.
- Siguiendo la secuencia: estado precanceroso (displasia epitelial)- carcinoma.

Aproximadamente un 50% de los carcinomas epidermoides se desarrollan sobre un epitelio previamente alterado. En el Simposium Internacional de Uppsala, Axéll T. y cols. definieron algunos conceptos básicos para entender la carcinogénesis oral. Entendemos por lesión precancerosa un tejido morfológicamente alterado en el cuál la aparición de cáncer es más probable que en su homólogo normal. Una condición precancerosa es un estado sistémico generalizado que predispone a un riesgo mayor de padecer cáncer. <sup>(31)</sup>

La OMS considera como lesiones precancerosas la leucoplasia y la eritroplasia, y estados precancerosos, la sífilis, la disfagia sideropenica, la fibrosis submucosa bucal, el liquen plano oral y el lupus eritematoso discoide. <sup>(32,33)</sup>



### DISPLASIA EPITELIAL

La displasia epitelial (DE) de la mucosa oral constituye una alteración morfológica que traduce una serie de modificaciones de la normalidad histológica y que se correlaciona con la capacidad de malignización de su epitelio escamoso. Los rasgos que identifican una displasia epitelial se clasifican en alteraciones arquitectónicas y alteraciones celulares (Figuras 3 y 4).<sup>(42)</sup>

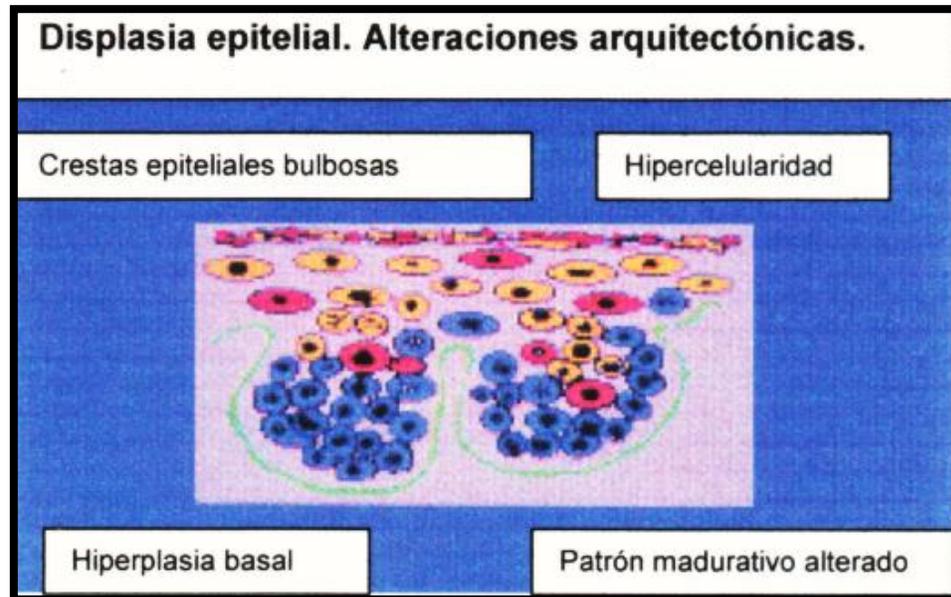


Figura 3. Displasia epitelial. Alteraciones arquitectónicas. Modificada de cáncer y precáncer oral.<sup>(44)</sup>

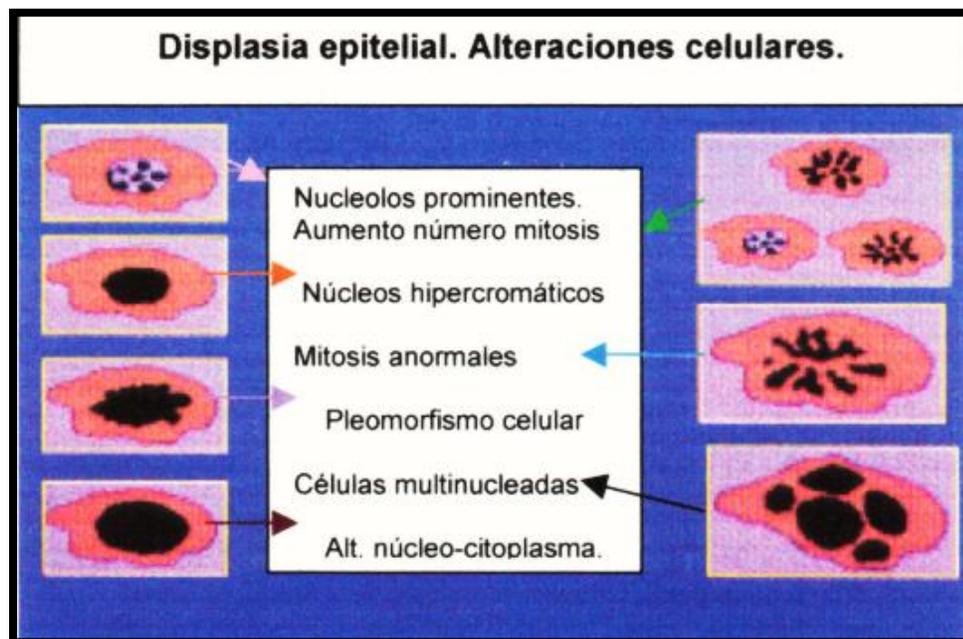


Figura 4. Displasia epitelial. Alteraciones celulares. Modificada de cáncer y precáncer oral<sup>(44)</sup>.

## V. LOCALIZACIÓN

La localización más frecuente es la lengua y el suelo de la boca, sobre todo en los países occidentales, donde se encuentra en más del 50% de los casos. Otras zonas de afectación son la mucosa yugal, el área retromolar, la encía, el paladar blando y menos frecuentemente, el dorso de la lengua y el paladar duro. El labio se afecta con más frecuencia en algunas áreas geográficas. La mayor parte de los estudios que existen en la literatura muestran una mayor frecuencia de localización en la lengua. <sup>(1, 16, 34, 36,37)</sup>

### Frecuencia de COCE en diferentes sitios

Localización	Aproximadamente % de todos los COCE	Aproximadamente % de COCE intraoral
Labio	30	-
Lengua	25	45
Paladar blando	15	30
Paladar duro	5	10
Encía	5	10
Mucosa bucal	2	5

**Tabla 3.** Frecuencia de COCE en diferentes sitios <sup>(1)</sup>

### Distribución de la localización de los COCE según cada autor

Autor	Casos estudiados	Localización más frecuente
Hirata y cols.	478 Carcinomas	Lengua (40%) Suelo de boca (33%)
Olivier y cols.	92 COCE	Borde lateral y superficie ventral de la lengua Suelo de la boca
Nemes y cols.	119 COCE	Suelo de boca (27,7%) Labio (26,9%)

		Lengua (22,7%)
<b>Al-Rawi NH y Talabani</b>	1425 COCE	Labio (25,6%) Lengua (20,4 %) Reborde alveolar (17,8 %)
<b>Poveda-Roda y cols.</b>	56 COCE (fumadores) 67 COCE (no fumadores)	Lengua (44,6%) Encía (17,9%) Suelo de boca (16,1%) Lengua (53,7%) Encía (25%) Mucosa yugal (11,9%)
<b>Girod y cols.</b>	171 carcinoma oral y orofaríngeo	Lengua (37,4%) Orofaringe (29,2%) Suelo de boca (8,8%) Encía (5,9%)
<b>Siriwardena y cols. 2005</b>	100 COCE (<40 años) 100 COCE (> 50 años)	Lengua (41%) Mucosa yugal (21 %) Reborde alveolar (9%) Mucosa yugal (37,5%) Lengua (12%) Reborde alveolar (25%)
<b>Sasaki y cols. 2005</b>	529 COCE (<40 años)	Lengua (54,3%)
<b>Chidzonga y Mahomva 2006</b>	1723 COCE	Encía mandibular (27,6 %) Lengua (18,4 %) Suelo de boca (16,2 %)
<b>Dahlstrom y cols. 2007</b>	1131 CCECC (pacientes fumadores y bebedores) 171 CCECC (pacientes no fumadores ni bebedores)	Lengua (58,9%) Encía (24,6%) Mucosa yugal (9,6%) Lengua (42,3%) Suelo de boca (24,9%) Encía (20,3 %)
<b>Brandizzi y cols. 2008</b>	274 COCE	Lengua (30%) Encía y proceso alveolar (29%) Mucosa yugal (18%)

		Suelo de boca (10%) Labio (4%)
<b>Ariyoshi y cols. 2008</b>	1809 COCE	Lengua (40,2%) Encía (32,7%) Mucosa yugal (10,1%) Suelo de boca (9%)
<b>Effiom y cols. 2008</b>	233 COCE	Encía (55%) Lengua (17,6%) Suelo de boca (6,4%)
<b>Ribeiro y cols. 2009</b>	46 COCE	Suelo de boca (30%) Lengua (28%) Labio inferior (13%)
<b>Mallet y cols. 2009</b>	52 COCE lengua	Borde lateral (51%) Cara ventral (30%) Dorso lingual (15%)

**Tabla 4.** Distribución de la localización de los COCE según cada autor

## VI. SINTOMATOLOGÍA

El dolor es el síntoma común de los pacientes con cáncer y representa el 30 al 40%. La sintomatología en las lesiones de mayor tamaño puede variar desde una leve molestia hasta un fuerte dolor, sobre todo en las lesiones localizadas en lengua. <sup>(2, 35)</sup>

Otros síntomas incluyen:

- Otagia
- Hemorragias
- Movilidad de dientes
- Halitosis
- Dificultad para la fonación
- Deglución
- Trismus
- Parestesias
- Fístulas orocutáneas

- Sangrados
- Anemia severa

Mashberg y cols. En su estudio sobre 102 carcinomas orales encontraron la tumefacción, el ardor de boca y el dolor como los síntomas más frecuentemente reportados por los pacientes. Según Jankitvong y cols. <sup>(38)</sup> la tumefacción y/o el dolor fueron los primeros signos y/o síntomas en los 342 pacientes de COCE estudiados (52,6%). En el estudio realizado por Al-Rawi y cols.<sup>(39)</sup> sobre 1425 casos de COCE, la ulceración y la tumefacción fueron las principales quejas referidas por los pacientes, seguidas del dolor, el sangrado, la disminución de la movilidad lingual, la disfagia y la parestesia. Cuffari y cols. estudian un total de 1440 pacientes de COCE, de los cuales en el 19,2% el dolor fue el primer síntoma. Registraron 12 tipos de dolor, siendo los más frecuentes el dolor/irritación de garganta (37,6%) y el dolor en la lengua (14%) con las regiones más frecuentemente afectadas por el tumor (lengua y paladar). <sup>(40)</sup>

Otros síntomas incluían:

- Disfagia
- Dolor dental
- Otagia
- Boca ardiente
- Dolor al masticar
- Dolor facial y de cuello. El dolor apareció en el 88,1% de los casos en estadios III/IV.

Gorsky y cols. analizan una serie de pacientes con COCE de lengua, encontrando que el síntoma principal eran las molestias localizadas en lengua (66,5%). El 29% de los pacientes notaron una elevación en la lengua. Síntomas como el dolor de oído, cambios en la voz, tumoraciones cervicales y disfagia eran más comunes en los tumores de base de lengua. Un 35% de los pacientes refirieron pérdida de peso. <sup>(41)</sup>

### Sintomatología encontrada según los distintos autores.

AUTOR	PACIENTES ESTUDIADOS	SINTOMAS MAS FRECUENTES
<b>Mashberg y cols. 1989</b>	102 COCE	Tumefacción Ardor de boca Dolor
<b>Gorsky y cols. 2004</b>	COCE en lengua	Molestias en lengua(66,5%) Tumefacción lingual(29%) Pérdida de peso(35%)
<b>Cuffari y cols. 2006</b>	1440 COCE	Dolor/irritación garganta (37,6%) Dolor lengua (14%)
<b>Al-Rawi y cols. 2007</b>	1425 COCE	Ulceración (34%) Tumefacción (22,7%) Dolor (5,1%)
<b>Jainkitivong y cols. 2009</b>	342 COCE	Tumefacción y dolor (52,6%)

**Tabla 5.** Sintomatología de COCE encontrada según los distintos autores

## VII. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se presenta como una lesión única que persiste durante >3 semanas, clínicamente aparece como una ulcera de bordes elevados, a la palpación se siente indurada e infiltrada en los tejidos normales. <sup>(1)</sup>

Suelen ser placas de color rojo (eritroplasia), acompañadas o no de lesiones de color blanco (eritroleucoplasia). Se expresa como una masa exofítica de superficie papilomatosa o vellosa de color blanquecino o gris. <sup>(2)</sup>

El cáncer oral es normalmente indoloro, pero puede diagnosticarse mediante un cambio de color rojizo o rojo-blanquecino en la mucosa, la aparición de una zona indurada, hemorragias sin causa aparente, presencia de una zona ulcerada crónica y existencia de una masa sobreelevada (verrucosa o ulcerada). <sup>(1,2)</sup>

Las lesiones avanzadas pueden presentarse de tres formas clínicas <sup>(2)</sup>:

- a) **Las formas exofíticas:** Son tumoraciones de crecimiento hacia fuera. Aparecen como masas sobrelevadas de amplia base y superficie nodular. A la palpación se percibe la infiltración en los bordes y en la base
- b) **La forma ulcerada:** Es la más frecuente, y se caracteriza por una úlcera de forma irregular, profunda, de bordes evertidos, fondo sucio, consistencia dura e infiltración en profundidad
- c) **Forma mixta:** Se asocian las dos formas anteriores

El cáncer avanzado se presenta como crecimientos ulcero-proliferativos junto con áreas de necrosis y extensión hacia estructuras vecinas, como el hueso, músculo y piel.

El COCE suele presentar una forma clínica característica según la localización:

- ▶ En lengua aparece como un área roja interpuesta con nódulos o como una úlcera infiltrante en profundidad, provocando una reducción en la movilidad lingual. Representan hasta un 49% de los cánceres orales. Entre el 55 y 70% de cáncer de lengua aparecen en el borde lateral de lengua, entre el tercio medio y posterior. <sup>(43)</sup>
- ▶ Base de la lengua se presenta tardíamente en el curso de la enfermedad como un crecimiento ulcerado, doloroso e indurado. <sup>(43)</sup>
- ▶ Piso de la boca pueden manifestarse como un área roja, una úlcera o una lesión papilar. La mayoría de los pacientes presentan molestias o irritación en el lugar de la neoplasia. Representan hasta un 30% de los COCE de la cavidad oral. <sup>(43)</sup>
- ▶ Mucosa yugal suele manifestarse como una úlcera con bordes evertidos e indurados y con crecimiento verrucoso o exofítico. En estadios avanzados estas lesiones infiltran el hueso adyacente o la piel. <sup>(43)</sup>
- ▶ Labio inferior normalmente aparecen como una costra indurada o una ulceración, suele manifestarse en pacientes adultos con exposición crónica al sol. <sup>(43)</sup>
- ▶ Encía generalmente se presenta como un crecimiento ulcero-proliferativo. <sup>(43)</sup>
- ▶ Reborde alveolar pueden manifestarse como una dificultad o molestia al llevar las prótesis o como pérdida de dientes asociada a dolor y sangrado durante el cepillado. <sup>(43)</sup>



**Figura 5.** Carcinoma en la encía <sup>(1)</sup>



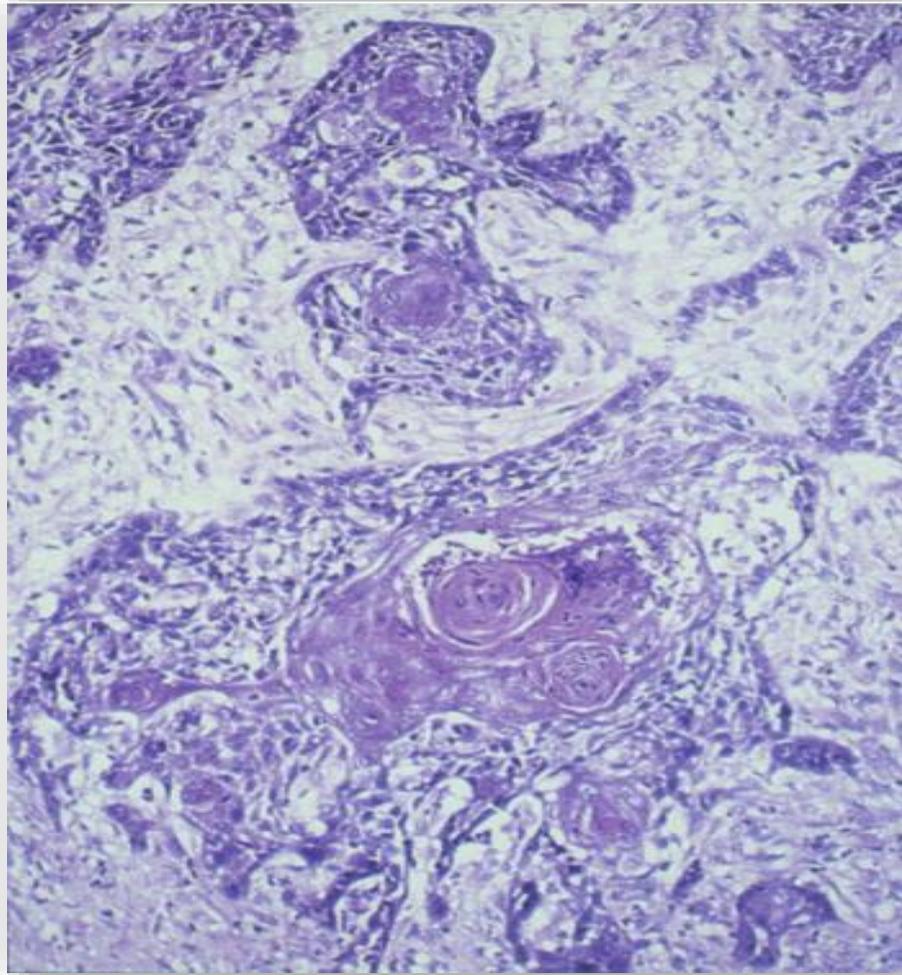
**Figura 6.** Carcinoma en el alveolo <sup>(1)</sup>

### VIII. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El COCE presenta varios grados de diferenciación escamosa. Las lesiones mejor diferenciadas imitan la forma y función de células normales. Producen queratina (orto o paraqueratina) y constituyen zonas blancas. Los menos diferenciados no forman queratina, clínicamente aparecen como áreas rojas. La mitosis son relativamente frecuentes y la mayoría de ellas son atípicas. La queratinización se produce de manera individual, dando la apariencia histológica de “perlas de queratina”.

- **COCE bien diferenciado:** Numerosas perlas epiteliales, importante queratinización celular con puentes intercelulares, menos de 2 mitosis por campo, observado con gran aumento 40X; raras mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear. <sup>(1,8,9)</sup>
- **COCE moderadamente diferenciado:** Perlas epiteliales escasas e incluso ausentes, queratinización celular y puentes intercelulares aparentes, de 2 a 4 mitosis por campo, observado con gran aumento 40X; algunas mitosis atípicas, moderado pleomorfismo de las células y de los núcleos. <sup>(1,8,9)</sup>
- **COCE indiferenciado:** Raras perlas epiteliales, queratinización celular prácticamente inexistente y ausencia de puentes intercelulares, más de 4 mitosis por

campo observado con gran aumento 40X; frecuentes mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear muy pronunciado. <sup>(1,8,9)</sup>



**Figura 7.** Histopatología del carcinoma de células escamosas que muestra islotes de epitelio displásico y nidos de células en la lámina propia. <sup>(1)</sup>

## IX. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER ORAL

## Carcinogénesis

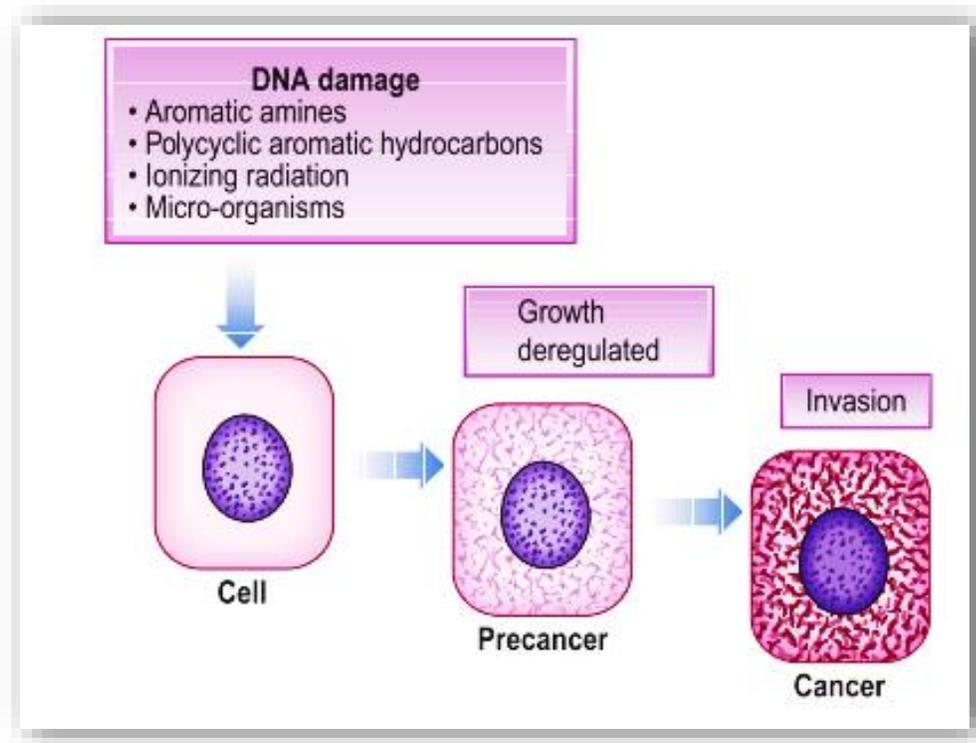
La carcinogénesis es el mecanismo a través del cual se desarrolla una neoplasia maligna.

La génesis y el desarrollo tumoral son el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en nuestro ADN y en donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican las proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. El resultado de la alteración de la secuencia génica del protooncogén, por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico, se conoce con el nombre de oncogén. <sup>(42)</sup>

La iniciación o activación del tumor empieza cuando el ADN de la célula o de una población de células se daña por la exposición a factores carcinogénicos, tanto endógenos como exógenos; la sensibilidad de las células mutadas respecto a su microambiente puede alterarse e iniciarse un crecimiento más rápido que en las células no alteradas. <sup>(42)</sup>

**Promoción tumoral:** Se caracteriza por una expansión clonal selectiva de las células iniciantes, como resultado de la expresión alterada de los genes. Los productos de dichas células se asocian a una hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular. <sup>(42)</sup>

**Progresión del tumor:** Se producirá cuando coincidan los factores implicados en la iniciación y promoción del mismo. Parece ser que el cáncer se desarrolla de forma gradual, a partir de células ligeramente aberrantes, y se caracteriza por una acumulación de alteraciones en los genes encargados de la regulación de la homeostasis celular, como los oncogenes, genes supresores de tumores y los genes reparadores de ADN. <sup>(42)</sup>



**Figura 8.** Simplificación esquemática del proceso de la carcinogénesis. <sup>(1)</sup>

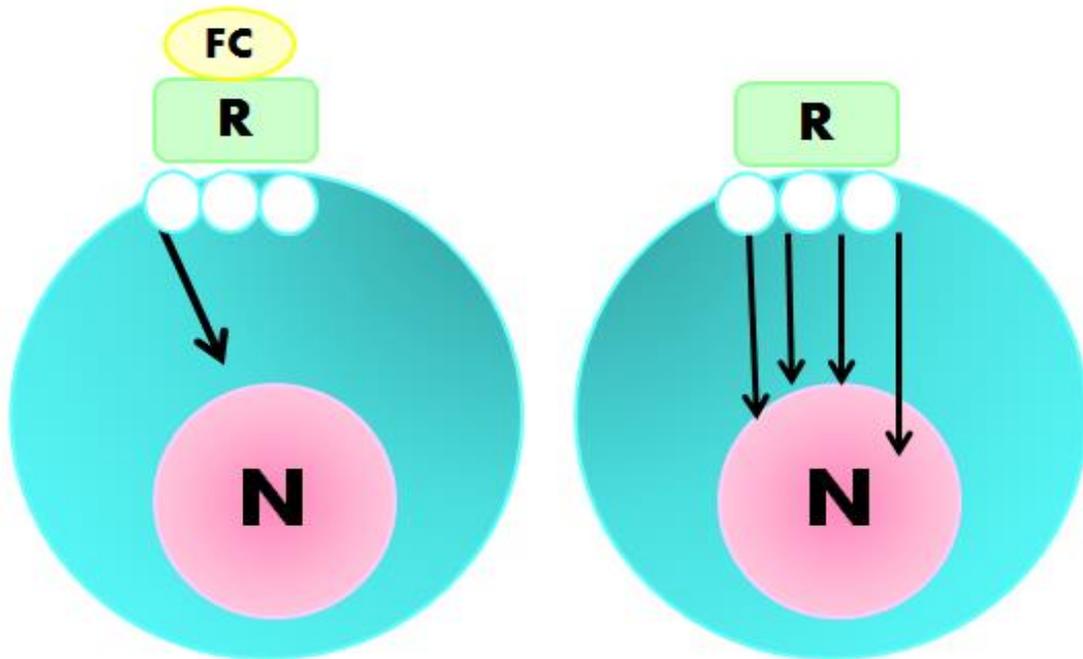
### Ciclo Celular

La acción de diversos oncogenes, aparece implicada en fenómenos de proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como en la capacidad de diseminación y metástasis de las células neoplásicas. <sup>(44)</sup>

Los factores de crecimiento estimulan la proliferación de las células normales; la proliferación celular puede seguir los siguientes pasos:

- Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico existente en la membrana celular.
- Activación del receptor del factor de crecimiento que, a su vez, activa a varias proteínas transductoras de señales existentes en la capa interna de la membrana plasmática.
- Transmisión por el citosol de la señal transducida hasta que llega al núcleo. Inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción del ADN.

- Paso de la célula al ciclo celular, por el que progresa hasta que se produce su división <sup>(44)</sup>



**Figura 9.** Diferencias entre receptor normal y receptor mutado. FC: factor de crecimiento; R: receptor; N: núcleo celular. <sup>(42)</sup>

Los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana que sufren una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren activaciones persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis. <sup>(44)</sup>

### Fases del ciclo celular

De acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular. <sup>(45)</sup>

El ciclo celular se divide en dos fases

### 1) Interfase

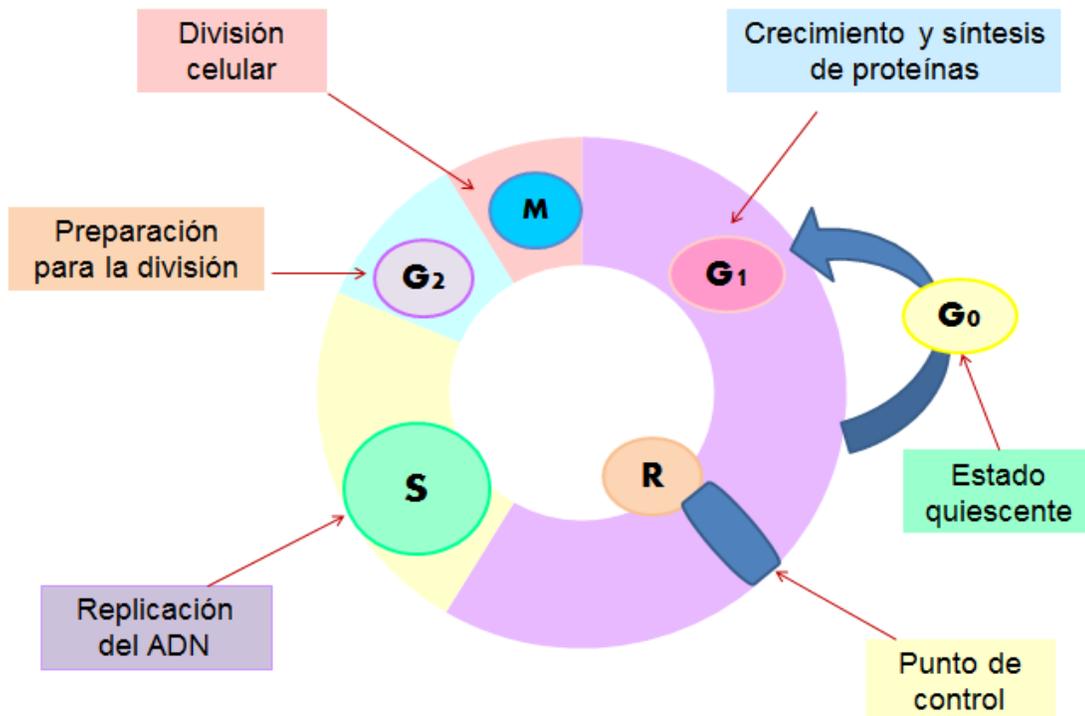
- ▶ **Fase de síntesis (S):** En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas. <sup>(45)</sup>
- ▶ **Fase G1 y G2 (intervalo):** Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula está muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división. <sup>(45)</sup>

### 2) Fase M

**Mitosis (M):** En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

- ▶ **Metafase:** Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula. <sup>(45)</sup>
- ▶ **Anafase:** Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.
- ▶ **Telofase:** Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil. <sup>(45)</sup>
- ▶ **Citocinesis:** Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas. <sup>(45)</sup>

La progresión ordenada de las células a través de las distintas fases del ciclo celular depende de las ciclinas, de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y de sus inhibidores. Las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y de las CDK favorecen la proliferación celular.<sup>(43)</sup>



**Figura 10.** Fases del ciclo celular. Modificada de cáncer y precáncer oral <sup>(44)</sup>.

## Oncogenes

Se han descrito cambios en una serie de cromosomas en el COCE, implicándose más de 100 genes, pero el concepto fundamental en el cáncer es la sobreexpresión de oncogenes y/o inactivación de los genes supresores. Actualmente se conoce que el inicio del proceso de la carcinogénesis se debe a la aparición de los llamados oncogenes, los cuales son genes que, por una alteración en la secuencia del ADN, se transforman en genes que producen las mutaciones celulares, lo que conducirá a una proliferación celular excesivamente expresada. <sup>(46, 47)</sup>

## Genes supresores del cáncer

Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular <sup>(48)</sup>:

- La regulación de la expresión génica
- Control del ciclo celular
- Programación de la muerte celular
- Estabilidad del genoma.

La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos. <sup>(48)</sup>

## Gen Rb

El gen del retinoblastoma es el primer gen supresor de tumores conocido. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína Rb se inactiva, por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G1-S. Si falta la proteína Rb o si una mutación altera su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará despreocupadamente hacia la fase S. <sup>(44,49)</sup>

La ciclina D1 es una proteína inestable fundamental para la progresión de G1 mediante la activación del complejo CDK4/6 que lleva a la fosforilación de la proteína pRB. Existe una sobreexpresión de Ciclina D en carcinomas orales. <sup>(44, 50, 51)</sup>

**Gen p53**

Este gen, en condiciones de normalidad, codifica una fosfoproteína nuclear que actúa como un regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis. <sup>(49)</sup>

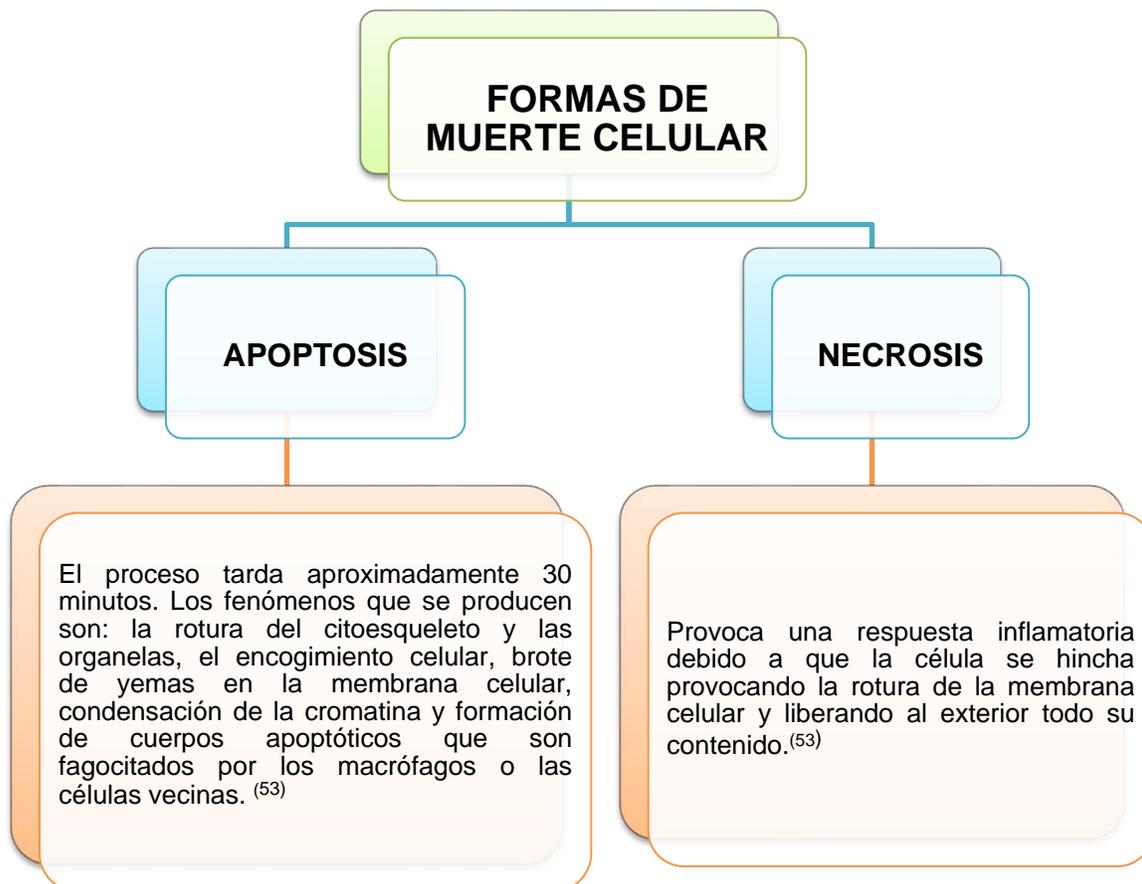
**Gen p73**

Este gen puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis. <sup>(44)</sup>

**Genes BRCA-1 Y BRCA-2**

Son 2 genes supresores del cáncer. Ni el BRCA-1 ni el BRCA-2 se encuentran inactivados en la mayoría de los carcinomas de células escamosas. El gen tumoral FHIT ha aparecido recientemente alterado en algunas líneas celulares de carcinomas de cabeza y cuello. <sup>(53)</sup>

**APOPTOSIS**



La apoptosis es un proceso activo, genéticamente controlado y destinado a la autoeliminación celular. Es un fenómeno imprescindible para mantener la homeostasis, ya que el crecimiento celular mediante la proliferación celular debe ser equivalente a la degradación tisular mediante muerte celular o apoptosis. <sup>(53)</sup>

Tiene 3 fases en el proceso apoptótico:

- **Iniciación:** es activada por una gran variedad de señales que incluyen el daño del ADN, hipoxia, falta de nutrientes, factores de crecimiento u hormonas y la activación de los receptores de la muerte.
- **Ejecución**
- **Degradación.**

La apoptosis es regulada por un gran número de moléculas como la familia bcl-2, el factor de necrosis tumoral (TNF), genes supresores de tumores, oncogenes, factores mitocondriales y la familia de las caspasas. <sup>(53)</sup>

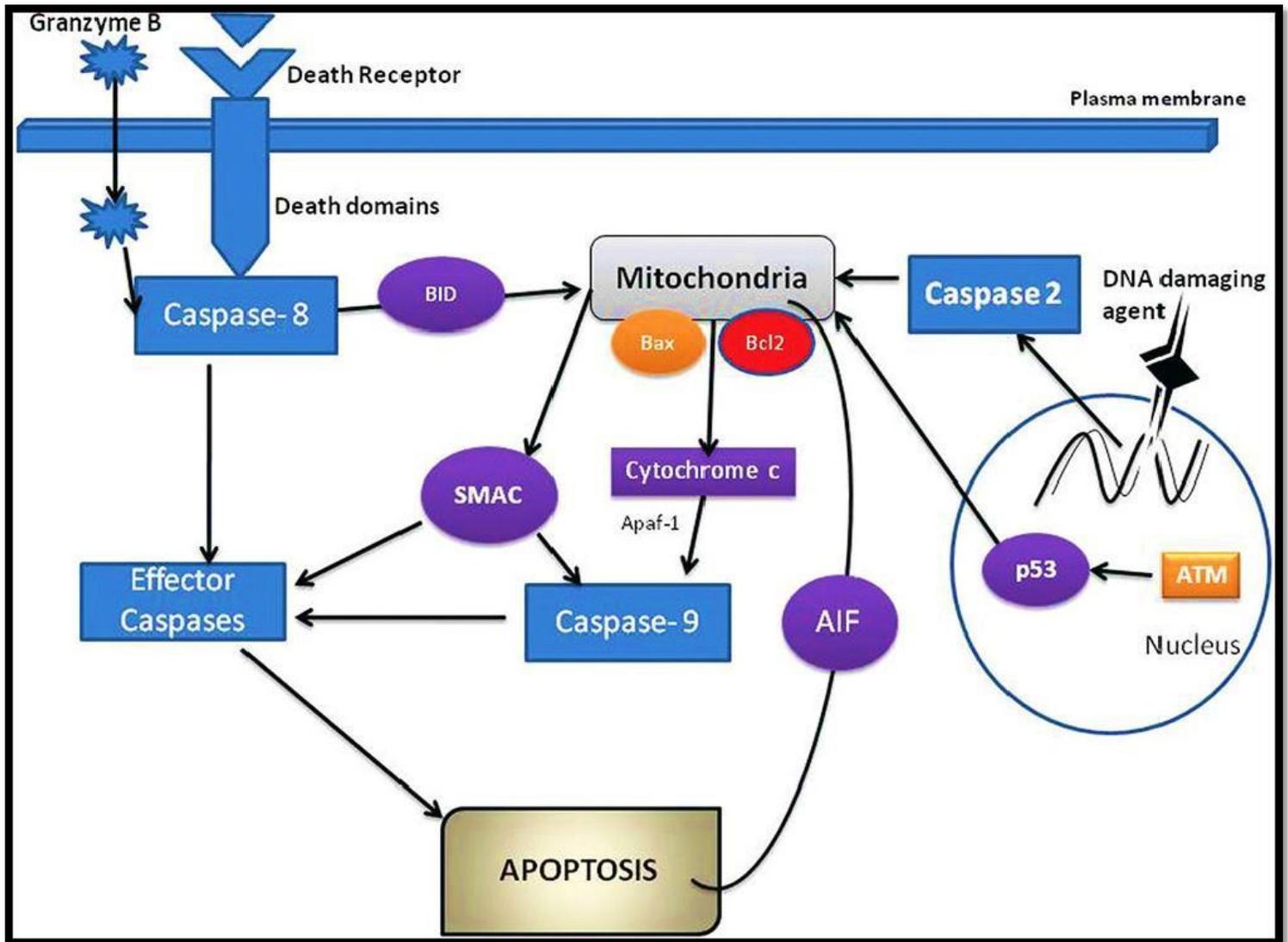
## MECANISMOS PARA LLEVAR ACABO LA APOPTOSIS

### Mecanismo extrínseco

Activación transmembrana de los receptores de muerte de la superfamilia del TNF que lleva a la activación de la caspasa – 8. La unión del TNF- $\alpha$  al receptor Fas (miembro de la familia de los receptores del TNF) conduce al reclutamiento de la forma zimógena de la caspasa –8 para formar un complejo llamado “complejo de inducción de la señal de muerte” (DISC). DISC activa la caspasa –8 comenzando la cadena de proteólisis de las caspasas 3, 6, 7 y terminando en la apoptosis. Por otro lado la activación de Fas hace que la caspasa-8 provoque la escisión de Bid en tcBid, lo que inducirá cambios apoptogénicos mitocondriales. <sup>(42)</sup>

### Mecanismo intrínseco

Inducido por el estrés celular, implicando a la mitocondria que libera factores apoptogénicos como el citocromo c, el factor inductor de la apoptosis (AIF), ATP, proteínas del sock calórico y Diablo/Smac. El citocromo c junto con el ATP y el factor activador de la proteasa apoptótica (Apaf-1) forman un complejo llamado apoptosoma, que regula la activación de la caspasa-9 que a su vez activará como en el mecanismo extrínseco a las caspasas 3,6 y 7. <sup>(42,54)</sup>



**Figura 11.** Sinopsis de los mecanismos moleculares básicos de la apoptosis

Apoptosis: Molecular mechanism

Dipak D Ghatage, Suchitra R Gosavi, Sindhu M Ganvir, Vinay K Hazarey  
 Department of Oral Pathology and Microbiology, Government Dental College and Hospital, Nagpur, India

<http://www.jofs.in/article.asp?issn=0975-8844;year=2012;volume=4;issue=2;spage=103;epage=107;aulast=ghatage>

## X. DIAGNOSTICO

- El diagnóstico definitivo en casos de cáncer oral y orofaríngeo se puede llevar a cabo únicamente mediante una biopsia. <sup>(1)</sup>
- La citología exfoliativa es una técnica donde se raspa el área afectada, y se tiñe la muestra para observar las células y determinar donde poder realizar una biopsia.
- Pruebas del VPH para el cáncer de orofaringe, a menudo someten las muestras de biopsia a pruebas para determinar si existe una infección por VPH por Hibridación “in situ” o FISH.
- Estudios de imágenes desde radiografías, TC, RMN y PET.

### Estudios de imagen

- **Ortopantomografía:** permite demostrar la invasión ósea

- **Resonancia magnética:** La resonancia magnética es una técnica complementaria para valorar el hueso medular y partes blandas. La ventaja que la resonancia magnética ofrece sobre la tomografía computarizada son los cambios que se presentan con la intensidad de la imagen y la extensión que abarca tanto en tejido duro como en blando.<sup>35</sup> La alteración en la intensidad de la señal puede involucrar, un patrón homogéneo que involucra la periferia de la lesión. <sup>(55)</sup>

- **Tomografía computarizada:** Es un procedimiento computarizado de imágenes por rayos X con la ayuda de la TC se puede observar: huesos fracturados, cáncer, coágulos de sangre, hemorragia interna. <sup>(1,56)</sup>

- **PET:** La Tomografía por emisión de positrones nos ayuda a estadificar al paciente por que las células malignas utilizan glucosa con mayor intensidad que las células normales, estas absorben más azúcar radiactiva FDG18, y la radiactividad se concentrará en el cáncer para determinar donde se localiza y si presenta metástasis. <sup>(1,56)</sup>

### Métodos de diagnósticos coadyuvantes

Tinciones vitales de la mucosa oral: las tinciones de la mucosa oral se han empleado como coadyuvantes para elegir la zona en que se tomara una biopsia incisional; los colorantes más empleados son el azul de toluidina al 1% el lugol y el azul de metileno 1%. Antes de teñir la mucosa se debe limpiar con ácido acético 1% o ácido láctico 1%, luego aplicar el colorante volver a limpiar con el ácido para retirar el exceso. <sup>(57)</sup>

**Citología oral:** con este método se obtienen células epiteliales a través de un raspado de la superficie de la mucosa, las que se extienden en un portaobjetos y se tiñen para ser estudiadas con microscopia de luz. <sup>(57)</sup>

### **Prueba OraMark en saliva ( Vigilant Biosciences)**

La prueba OralMark mide los niveles de un biomarcador específico y la proteína total en una muestra de saliva. Es un enjuague bucal que ha demostrado distinguir a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y personas que están en alto riesgo de contraer la enfermedad.

Esta prueba es el primer enjuague oral cuantitativo que mide exactamente un biomarcador tumoral para la detección del cáncer oral en sus primeras etapas y cáncer de cabeza y cuello, independientemente de su etiología. <sup>(58)</sup>

También mide los niveles de ensayo de un marcador salival, CD44, que está implicado en la proliferación celular, la migración celular, y la iniciación del tumor, y se sobreexpresa en lesiones premalignas, mide la proteína total que es un buen marcador de cáncer oral ambos se sobreexpresa en la cavidad oral y orofaringe. <sup>(58)</sup>

Franzmann menciona que el CD44 y los niveles de proteína total se asocian con el cáncer oral independientemente de los factores de riesgo. <sup>(58)</sup>

## **XI. PREVENCIÓN**

### **Una buena higiene oral reduce el riesgo de cáncer de cabeza y cuello**

El cepillado diario de los dientes y las visitas anuales al dentista puede reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer de cabeza y cuello. El investigador Dana Hashim combino datos de 13 estudios que incluyeron un total de casi 9.000 individuos con cáncer en boca, faringe pacientes tumorales o similar y más de 12.000 individuos de control sin cáncer. Los estudios se realizaron en las Américas, Europa y Japón.

En todos ellos, la higiene oral se evaluó sobre la base de enfermedad de las encías o sangrado, falta de dientes, cepillado diario, visitas al dentista al menos una vez al año y si una persona llevaba dentadura postiza. Las personas con menos de cinco dientes, las visitas anuales al dentista, cepillado diario y sin enfermedad de las encías tenían menos probabilidades que otros de tener cáncer de cabeza y cuello. <sup>(59)</sup>

## XII. TRATAMIENTO

En las etapas iniciales del carcinoma epidermoide de la cavidad oral y orofaringe, puede ser quirúrgico y radioterapia/quimioterapia coadyuvante. Las neoplasias en etapas avanzadas (Estadio III/IV) requieren de tratamiento multimodal. Las terapias adyuvantes como la radioterapia (RT) o radioquimioterapia (RQT) deben ser completadas dentro de las 11 semanas después de la resección quirúrgica.

### Cirugía

La cirugía es la primera opción de tratamiento, debido al avance tecnológico en cuanto a reconstrucción (cirugía microvascular, cirugía asistida mediante computadora, simuladores quirúrgicos) permite mejores resultados funcionales posteriores a la terapia quirúrgica y radioterapia. Con la cirugía se afectan el habla, la deglución, la respiración y la masticación, mientras que la quimio y radioterapia causan xerostomía y/o mucositis. <sup>(60)</sup>

La cirugía y el tratamiento con radioterapia definitivo se realiza en pacientes con estadios tempranos T1/T2, N0, N1. Los tumores en etapas más avanzadas requieren de la combinación de cirugía y quimioradioterapia concurrente postquirúrgica. <sup>(60)</sup>

Las metástasis a ganglios regionales del cuello ha sido un factor pronóstico importante para la decisión quirúrgica. Las metástasis cervicales de un carcinoma intraoral, se han cuantificado desde 10-40%. Debido a que la mucosa es muy delgada y el tejido linfático es muy rico, se cree que las metástasis en cuello son rápidas. Un consenso general entre los clínicos es que existe un riesgo elevado (>20%) de metástasis en el cuello. Si es así, se debe realizar una disección electiva de cuello. Para solucionar esta problemática, se ha puesto atención en la investigación sobre el nódulo linfático centinela, una técnica quirúrgica en la que se infiltra tecnecio 99, azufre-coloidal, y se toman muestras del primer nódulo linfático de la cadena cervical. Si se detectan trazos del marcador radioactivo, se realiza una disección de cuello. El uso de esta técnica quirúrgica se utiliza en T1/T2 N0, con un valor predictivo del 96% y 0% de falsos negativos. <sup>(60)</sup>

### Cirugía robótica

La cirugía robótica transoral permite el acceso a tumores en la orofaringe o posteriores a la cavidad oral vía brazos robóticos y cámaras de alta definición y magnificación. El operador se sienta en una consola, la cual se comunica con el robot vía control remoto y mediante este sistema puede acceder al tumor, utilizar varios instrumentos, como electrocauterio,

láser, instrumentos de disección rutinarios, realizando accesos quirúrgicos mínimamente invasivos, disminuyendo así la alteración de estructuras importantes. <sup>(60)</sup>

Otro tipo de tratamiento es el uso del láser de dióxido de carbono para la cirugía oncológica, este laser permite que el tejido no se toque demasiado, debido a que la necrosis es menor a 0.3mm. <sup>(60)</sup>

Para el cáncer de cavidad oral la cirugía y la radioterapia representan el estándar de tratamiento para la enfermedad en etapa temprana y en lesiones localmente avanzadas. <sup>(60)</sup>

### **Quimioterapia**

Consiste en el uso de medicamentos antineoplásicos que actúan directamente en el DNA de las células cancerosas, como el cisplatino (5 FLUORACIL), los taxanes (Pacitaxel y Docetaxel) y antimetabolitos (Metotrexate). <sup>(60-61)</sup>

El cetuximab es un anticuerpo quimérico que ataca directamente los dominios extracelulares del factor de crecimiento epidermal (EGFR) y es uno de los nuevos medicamentos para el tratamiento sistémico del cáncer de cabeza y cuello. El efecto adverso más conocido es un "rash" parecido al acné. Otros medicamentos como fosfamida, alcaloides vinca, hidroxiurea y bleomicina presentan poca actividad en la enfermedad, pero se han utilizado. <sup>(60-61)</sup>

El cisplatino actúa directamente sobre el DNA, y fue descubierto como una serendipia por Rosenberg en 1965, que lo utilizaba como tóxico para las bacterias en laboratorios experimentales. Actualmente, es la terapia estándar para muchos tipos de cáncer. La hidratación del paciente antes y después de la infusión de cisplatino es indispensable por la toxicidad renal que presenta. También causa mielosupresión, por lo que los pacientes son más susceptibles a infecciones. Otro efecto adverso es el vómito, por lo que se puede utilizar talidomida. <sup>(60-61)</sup>

La quimioterapia con taxanes tiene mejores resultados en cáncer de cabeza y cuello. El paclitaxel se extrajo de un árbol del Pacífico en 1971, y el docetaxel es un taxane semisintético. Estos compuestos actúan sobre los microtúbulos celulares que impiden la división mitótica en el ciclo celular. No se administra a pacientes con problemas hepáticos. El paclitaxel debe ser administrado en un solvente lipídico, con previa terapia de esteroides para evitar una reacción anafiláctica. También sirven como radiosensibilizadores en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, pero aumentan la posibilidad de presentar mucositis en el campo de radiación. <sup>(60-61)</sup>

Los antimetabolitos como metotraxate y 5-fluorouracil (5-FU) son compuestos que tienen actividad antineoplásica. El metotrexate se desarrolló en la década de 1950 e inhibe la enzima que cataliza la producción de tetrahidrofolatos, lo que limita la síntesis de DNA y la división celular. Se utiliza como paliativo en dosis bajas, y está asociado con mielosupresión, fatiga, náusea y mucositis. <sup>(60-61)</sup>

El 5-FU inhibe la síntesis de la timidina, por lo que actúa en la síntesis del DNA y en la división celular. Es el medicamento que más se utiliza como una infusión continua durante 4 a 5 días en combinación con otras quimioterapias o radioterapia. Los efectos adversos más comunes son la supresión de la médula ósea, diarrea y mucositis. <sup>(60-61)</sup>

La combinación de quimioterapia debe ser individualizada. Se debe tomar en cuenta la calidad de vida y el control de la enfermedad, sobre todo en casos donde el cáncer se ha diseminado y presenta metástasis. <sup>(60-61)</sup>

### **Efectos secundarios de la quimioterapia**

- Ulceras
- Pérdida del pelo (alopecia)
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Nauseas
- Vómito
- Fatiga (astenia-adinamia)
- Predisposición a infecciones
- Sangrado

### **RADIOTERAPIA**

La RT es un tratamiento extremadamente eficaz para cáncer oral a veces como modalidad primaria o como un adyuvante después de la cirugía. Se puede utilizar como tratamiento para el cáncer oral sin afectación ganglionar evidente. Los rayos X fueron la primera forma de radiación de fotones que se utiliza para tratar el cáncer. <sup>(62,63)</sup>

La radioterapia de intensidad modulada o radiación conformal 3D se realiza en 27 a 30 sesiones con una dosis efectiva de 50Gy. <sup>(62,63)</sup>

La dosis diaria debe ser suficiente para destruir las células cancerosas sin afectar los tejidos normales, 2 Gy se aplica a diario a una dosis total de 64-70 Gy (Gray (Gy) = absorción de energía de 1 joule / kg (1 Gy = 100 rads)). <sup>(62,63)</sup>

Las ventajas de la RT es que mantiene la anatomía y función, no es necesario anestesia general, y si falla se puede recurrir a la cirugía. <sup>(62,63)</sup>

### **Radioterapia de intensidad modulada ( IMRT , CONFORMACIONAL o radiación 3D )**

La terapia con aceleradores de rayos X ofrece RT radical y no afecta el tejido normal reduciendo de ese modo toxicidades y mejores resultados en pacientes con COCE.

IMRT irradia volúmenes de forma irregular y puede producir concavidades en los volúmenes de tratamiento, permitiendo así más precisión y una mayor preservación de las estructuras normales, incluyendo <sup>(62,63)</sup>:

- glándulas salivales
- músculos constrictores faríngeos
- mucosa
- cóclea , con el potencial de reducir la pérdida de audición inducida por radiación
- nervios ópticos, el tronco del encéfalo y la médula espinal

### **Quimio-radioterapia**

La quimio-radioterapia postoperatoria de márgenes positivos se recomienda para todos los pacientes con cáncer oral con factores patológicos adversos como sería extensión extracapsular ganglionar y/o márgenes positivos. (62,63)

Para la etapa temprana (T1-2,NO-1) de cáncer de orofaringe se puede tratar con cirugía primaria incluyendo disección de cuello, cuando este indicada, o con radioterapia definitiva. (62,63)

Para etapa avanzada (T3-4,NO-1), existen tres formas de tratamiento:

- 1.- Terapia sistémica/radioterapia con cirugía
- 2.- Cirugía con terapia adyuvante apropiada con QT/RT o RT
- 3.- Quimioterapia de inducción seguida de RT o QT/RT

### **XIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El carcinoma oral de células escamosas es el más frecuente de los carcinomas orales y representa aproximadamente el 3% al 4% de las neoplasias malignas. Es una lesión que se presenta en un amplio rango de edad, mostrando una predilección por el sexo masculino.

En cuanto a sus características histológicas se distinguen tres grados de diferenciación, con una mayor predilección el COCE bien diferenciado.

¿Cuáles son las características sociodemográficas e histopatológicas de 101 casos de COCE diagnosticados en un servicio privado de patología bucal?

### **XIV. JUSTIFICACION**

El carcinoma oral de células escamosas se ha asociado a hombres de 60 años consumidores de tabaco y alcohol.

Los sitios con mayor incidencia se encuentran principalmente en la porción libre de la lengua y el piso de boca, así como en labio y paladar.

Dentro de los factores predisponentes más importantes para el desarrollo del COCE se encuentra el consumo de alcohol y tabaco, también se encuentra asociado al virus del papiloma humano (VPH 16-18).<sup>(1)</sup>

En cuanto a las características histológicas, se ha encontrado que el COCE puede presentar tres grados de diferenciación: COCE indiferenciado, moderadamente diferenciado y bien diferenciado. La descripción de estos hallazgos puede identificarse en una muestra teñida con hematoxilina-eosina, para un mejor diagnóstico de la lesión.

## **XV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Identificar las características sociodemográficas e histopatológicas de 101 casos de carcinoma oral de células escamosas (COCE) reportados de un servicio privado de patología bucal durante el periodo de 2004 a 2013.

### **Objetivos específicos**

- Identificar si existen diferencias en la distribución por género de COCE
- Identificar el grupo de edad en la que hay mayor predilección de COCE
- Identificar los grados de diferenciación del COCE y cuál es el de mayor predilección.

## **XVI. MATERIAL Y METODOS**

### **Población de estudio**

Se estudiaron 6600 casos de estudios histopatológicos en un servicio privado de patología bucal durante el periodo de 2004 a 2013, de los cuales 101 casos fueron diagnosticados como carcinoma oral de células escamosas. El grupo estaba formado por hombres y mujeres, con edades comprendidas entre 40 a 60 años.

### **Criterios**

#### **Criterios de inclusión**

Casos reportados con diagnóstico histopatológico de COCE que cuentan con los datos de edad, género, diagnóstico clínico y la laminilla histológica correspondiente.

#### **Criterios de exclusión**

Casos que no correspondan a la edad estimada, años estipulados y en los cuales la laminilla no pueda ser revisada.

### **Variables**

- Variable dependiente: Diagnóstico histopatológico
- Variable independiente: edad, género, localización, diagnóstico presuntivo

## **Metodología**

### **Método de recolección de la información**

A partir de los registros del servicio privado de patología bucal se identificaron los casos diagnosticados como COCE durante el periodo de 2004 a 2013 obteniendo los datos de edad, género (masculino o femenino) y diagnóstico clínico.

Las características histológicas fueron estudiadas en muestras teñidas con hematoxilina-eosina. De las neoplasias se verificó el tipo de crecimiento (infiltrante o exofítico), grado de diferenciación (bien diferenciado, moderadamente diferenciado o poco diferenciado) y la localización en la cavidad bucal (labio, proceso alveolar, lengua, mucosa bucal). Se corroboró el diagnóstico histológico revisando las laminillas.

El diagnóstico fue confirmado por los patólogos en el servicio privado de patología bucal.

### **Método de registro y procedimiento**

La información obtenida se ingresó en una base de datos

### **Análisis estadístico**

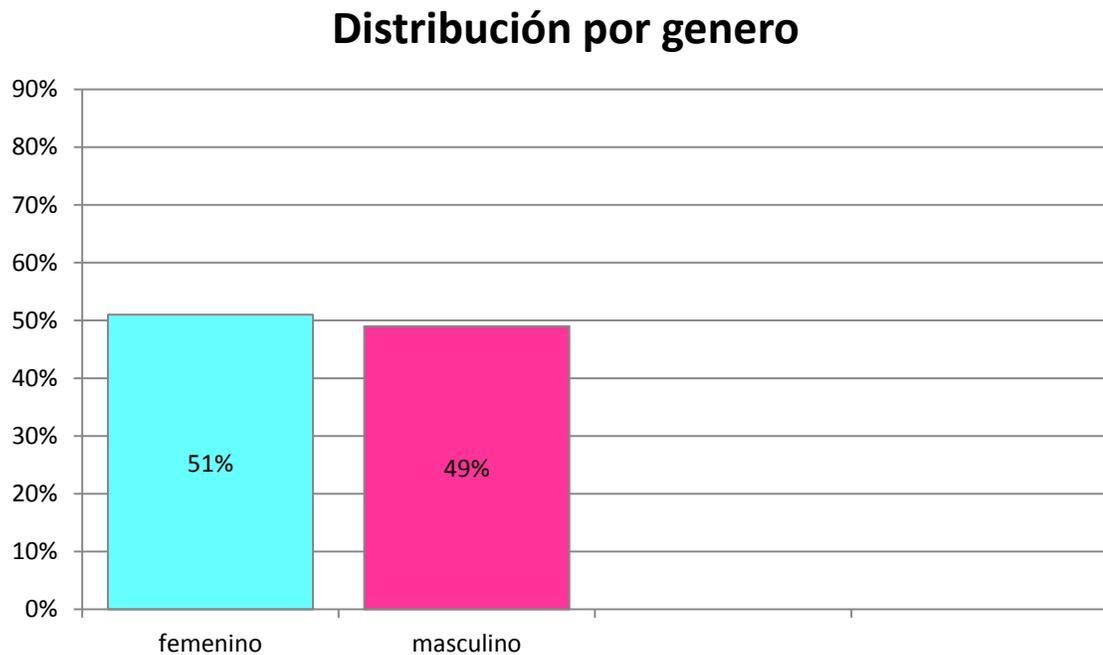
El análisis estadístico consistió en la descripción de la distribución de frecuencia de los casos de COCE por grupo de edad y género.

## XVII. RESULTADOS

En total de 6600 lesiones en un periodo de 10 años se diagnosticaron 101 (1.54%) casos que correspondieron a carcinoma oral de células escamosas (COCE).

En este estudio hubo mayor predilección por el sexo femenino con un 51%, en hombres se obtuvo el 49% principalmente en la 5<sup>ta</sup> y 6<sup>a</sup> década de vida.

Los datos de género se obtuvieron en 101 casos; de estos 48 fueron en hombres y 53 en mujeres. (Grafica 5)

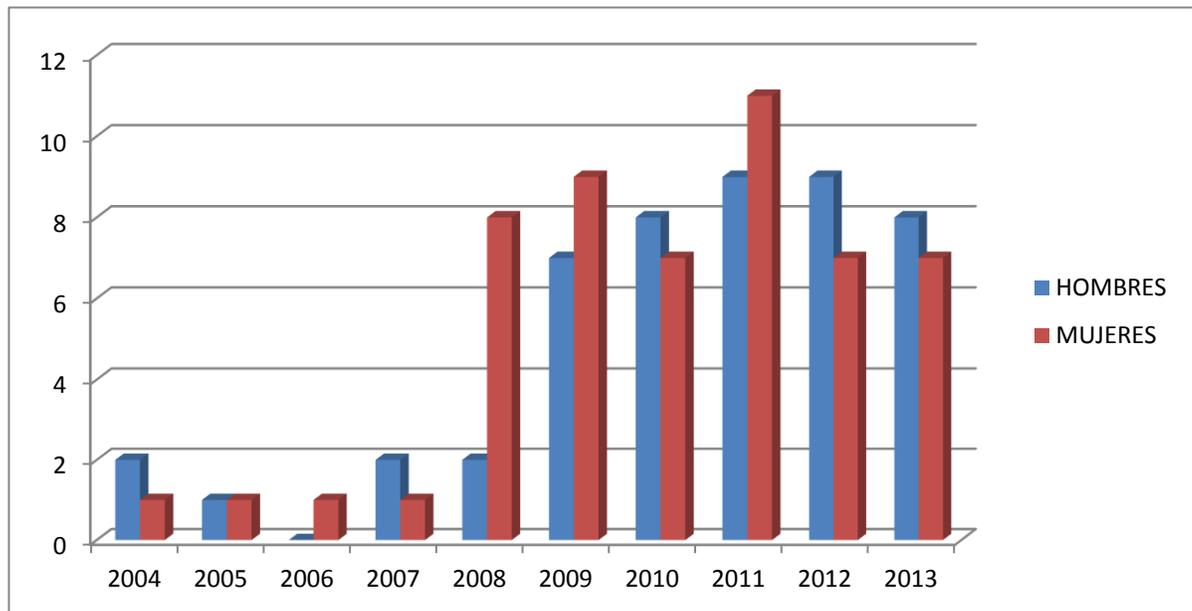


**Grafica 5.** Distribución por género de 101 casos de COCE. Fuente directa

El pico de incidencia se encontró en la 5ª y 6ª década de la vida. La distribución por género y edad se observa en la tabla y gráfica 6.

AÑO	HOMBRES	MUJERES	PROMEDIO DE EDAD	TOTAL DE CASOS
2004	2	1	61	3
2005	1	1	63	2
2006	0	1	52	1
2007	2	1	73	3
2008	2	8	61	10
2009	7	9	55	16
2010	8	7	61	15
2011	9	11	66	20
2012	9	7	65	16
2013	8	7	60	15
TOTAL	48	53	61	101

**Tabla 6.** Distribución por género y edad de 101 casos de COCE. Fuente directa



**Gráfica 6.** Distribución por género y edad de 101 casos de COCE. Fuente directa.

En las características histopatológicas de los 101 casos, se observaron los diferentes grados de diferenciación del COCE, obteniendo un 80% de COCE bien diferenciado y un 10% de COCE moderadamente diferenciado e indiferenciado. (Grafica 7)

BIEN DIFERENCIADO	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	INDIFERENCIADO
80%	10%	10%

### GRADO DE DIFERENCIACIÓN



**Grafica 7.** Grado de diferenciación de COCE de 101 casos. Fuente directa.

## XVIII. DISCUSIÓN

Los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo de 101 casos de COCE en el servicio privado de patología bucal, hubo una mayor incidencia en pacientes de edades comprendidas entre los 50 y 60 años.

El COCE se ha considerado una neoplasia con mayor predilección por el sexo masculino, sin embargo la literatura muestra una mayor predilección por el sexo femenino. <sup>(37-64)</sup> En este estudio el COCE correspondió al 1.54% de todas las lesiones diagnosticadas en el centro histopatológico, y la predilección por el género femenino fue de 51% y en hombres el 49%.

Aunque con la etiopatogenia del cáncer oral se han relacionado a varios factores como el alcohol, el VPH, una dieta pobre en frutas y vegetales o la genética, e l tabaco es el principal factor de riesgo en el COCE.

Nemes y cols. Encuentran que en el momento del diagnóstico el 65,5% de los pacientes fumaban. <sup>(65)</sup> Cifras similares encontraron Tabdi y cols. <sup>(66)</sup> en los pacientes mayores de 45 años (62,5%). Ortholan y cols. Demostraron que el tabaco o el alcohol fueron los principales factores de riesgo en el 66% de los hombres y en el 16% de las mujeres. <sup>(67)</sup> Poveda-Roday cols. revisan 123 pacientes con COCE, encontrando que el 45,5% eran fumadores y de ellos, el 67,9% consumían más de un paquete de cigarrillos al día. <sup>(68)</sup>

En la localización del COCE autores como Oliveira y cols. Losi-Guembarovsky Rivera o Dalhstrom y cols. Muestran mayor afectación de la lengua, en diferentes zonas de América. <sup>(69,70,71,72)</sup>

En Irán, Andisheh-Tabdid encuentra un 53% de afectación en la lengua. <sup>(73)</sup> En Italia, autores como Arduino y cols. Brandizzi y cols. y Favia y cols. demuestran en sus estudios la mayor prevalencia del COCE en lengua. <sup>(74,75,76)</sup> Sin embargo en zonas más orientales como Irak, el labio inferior aparece como el lugar más frecuente de afectación seguido de la lengua. Jainkittivong en su estudio sobre pacientes tailandeses encuentra mayor afectación en la encía (50%). <sup>(77)</sup>

En España, Izarzugaza y cols. Destacan la mayor afectación de la lengua del COCE, sobre todo a nivel de la base y de los bordes linguales. En nuestro estudio incluimos en un mismo apartado a los pacientes con COCE de superficie ventral de lengua, bordes linguales y suelo de boca, encontrando un 57% de afectación en esta localización, seguido de la encía con un 19% y del triángulo retromolar con un 11%. <sup>(78)</sup>

En nuestro estudio la localización más frecuente del COCE fue en la superficie ventral de la lengua y los bordes laterales.

## **XIX. CONCLUSIONES**

En el estudio realizado en 101 casos de COCE podemos concluir que la localización más frecuente es en la superficie ventral y bordes laterales de la lengua, siendo el COCE bien diferenciado el tipo histológico más frecuente con un 80% de predicción.

La prevalencia en nuestro estudio es mayor en el sexo femenino con un 51% y en hombres con un 49%. El rango de edad con mayor frecuencia se encuentra entre la quinta y sexta década de vida.

El diagnóstico del COCE se basó en los datos clínicos, radiográficos, y el estudio histopatológico de los casos.

## XX. REFERENCIAS

- 1.- Crispian scully. Oral and Maxilofacial Medicine, The Basis of Diagnosis and treatment, 3: Oral and maxillofacial medicine. Ed. Elsevier Health Sciences, 2013, 435pag
- 2.- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. Oral Oncol. 2010 Apr 16
- 3.- A.bullon Ramírez y J. Fariña Gonzalez. Contenido: autopsia. Biopsia. Citología. Sesiones anatomoclinicas
- 4.- boletín oficial del estado (BOE): ley 29/1980, 21 de junio, de autopsias clínicas 27 de junio de 1980
- 5.- boletín oficial del estado (BOE): Real Decreto 2.230/1982, de 18 de junio sobre autopsias clínicas 11 de septiembre de 1982.
- 6.- Rosay, J: Patología quirúrgica, 6 ed. Panamericana, Buenos Aires, 1983
- 7.- 5. Bánóczy J., Rigó O: Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system In Hungary. Community Dent Oral Epidemiol 1991; 19: 265-7
- 8.- Dr. Julio cesar Santana garay. Prevención y diagnóstico de cáncer bucal. 2002
- 9.- Dr. Julio cesar Santana garay. Atlas de patología del complejo bucal. 2010
- 10.- Caribé Gomes F. y cols. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003; 8: 178-87.
- 11.- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. Oral Oncol. 2001;37:401-18.
- 12.- Sherin N, Simi T, Shameena P, Sudha S. Changing trends in oral cancer. Indian J Cancer. 2008;45:93-6.
- 13.- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma – increasing trends in the US population ages 20–44 years. Cancer. 2005;103:1843-9.

- 14.- Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:268-74.
- 15.- Annertz K, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Kantola S, Mork J, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in scandinavia, with special reference to young adults. Int J Cancer. 2002;101:95-9.
- 16.- National cancer institute surveillance, epidemiology, and end results program. <http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>
17. - Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. Alcohol Res Health. 2006;29:193-8.
- 18.- Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des vois aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. Cancers des vois aéro-digestives supérieures. Données actualles. Masson. Issy-les-Moulineaux; 2004. pp. 3-19.
- 19.- MacFarlane GJ, Zheng T, Marshall JR et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three casecontrol studies. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31: 181-187.
- 20.- Maier H, Sennewald E, Sëller GF et al. Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110: 168-173.
- 21.- Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Oral Oncol. 2007;43:181-6.
- 22.- Viswanathan H, Wilson JA. Alcohol--the neglected risk factor in head and neck cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004;29:295-300.
- 23.- Davidson BJ. Epidemiology and etiology. In: Shah JP, ed. Cancer of the Head and Neck. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 1-19.
- 24.- Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des vois aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. Cancers des vois aéro-digestives supérieures. Données actualles. Masson. Issy-les-Moulineaux; 2004. pp. 3-19

- 25.- Mohar A, Frías-Mendivil, Súcchel-Bernal L. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex* 1997; 39: 253-258.
- 26.- Jemal A, Thomas A, Murray T et al. *Cancer Statistics 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 6-7.
- 27.- Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. 1983;12:418-24.
- 28.- Chocolatewala NM, Chaturvedi P. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective. *J Cancer Res Ther*. 2009;5:71-7.
- 29.- Nair S, Pillai MR. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. *Oral Dis*. 2005;11:350-9.
- 30.- Vicente José Villagómez-Ortiza\*, Diana Estela Paz-Delgadilloa, Iván Marino-Martínezb, Luis Ángel Ceseñas-Falcón, Anabel Sandoval-de la Fuentea y Alfonso Reyes-Escobedo. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. 2016
- 31- Axéll T. y cols. Oral white lesions with special referente to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an internacional symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J.Oral Pathol Med* 1996; 25: 49-54.
- 32.- 45. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*. 2009;45:301-8. 26.
- 33.- Ben Slama L. Precancerous lesions of the buccal mucosa. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2001;102:77-108.
- 34.- Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:195-215.
- 35.- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC; 2005.
- 36.- Hirata RM, Jaques DA, Chambers RG, Tuttle JR, Mahoney WD. Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases. *Ann Surg*. 1975;182:98-103.

- 37.- Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:949-54; discussion 955.
- 38.- . Jankittivong A, Swasdison S, Thangpitsityotin M, Langlais RP. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10:E03340.
- 39.- Al-Rawi NH, Talabani NG. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Investig.* 2008;12:15-8.
- 40.- Cuffari L, Tesseroli de Siqueira JT, Nemr K, Rapaport A. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:56-61.
- 41.- Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:546-52.
- 42.- García García V , González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica
- 43.- Krupala JL, Gianoli GJ. Carcinoma of the oral tongue. *J La State Med Soc.*1993;145:421-6.
- 44.- Saiz Rodríguez A. Bases moleculares del cáncer oral. *Med Oral* 2001; 6: 342-9
- 45.- Alberts, Bruce; Johnson, Alexander; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Walter, Peter. "Molecular Biology of the Cell" 4a ed. Garland Science, 2001
- 46.- Yamazaki Y, Chiba I, Ishikawa M, Satoh C, Notani K, Ohiro Y, et al. Serum p53 antibodies as a prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. *Odontology.* 2008;96:32-7.
- 47.- Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009;15:388-99.
- 48.- López –Martínez M. y cols. Aplicaciones clínicas del diagnóstico de las alteraciones de p53 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Med Oral* 2002; 7: 108-20

- 49.- Vera Sempere F.J., Navarro Hervás M. Sobreexpresión del gen supresor p53 en el cáncer oral. *Medicina Oral* 1997; 2: 283-96.
- 50.- Schoelch M. y cols. Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 35 (1999) :333-42.
- 51.- Kudo Y. y cols. p27Kip1 Accumulation by Inhibition of Proteasome Function Induces Apoptosis in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 916-923, March 2000
- 52.- Jefferies S., Foulkes W.D. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 37 (2001) 115-26.
- 53.- Petrasch S. y cols. Neoadjuvant hyperfractionated irradiation induces apoptosis and decreases proliferation in squamous cell cancer of the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* 2000;29: 2859.
- 54.- Loro L. y cols. Cell death regulation in oral squamous cell carcinoma: methodological considerations and clinical significance. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 125-38.
- 55.- Natori T, Koga M, Anegawa E, Nakashima Y, Tetsuka M, Yoh J, et al. Usefulness of intraoral ultrasonography to predict neck metastasis in patients with tongue carcinoma. *Oral Dis.* 2008;14:591-9.
- 56.- Scully C, Bagan JV. Recent advances in Oral Oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2008;44:211-5.
- 57.- <http://www.dental-tribune.com/articles/news/latinamerica/index.html>
- 58.- Pam Harrison. Medscape Medical News> conference News. Oral Rise Test Picks Up Early- Stage Oral Cancer. June 07,2016
- 59.- Kathryn Doyle. Good Oral Hygiene Linked to Reduced Risk of Head and Neck Cancers. June 09,2016
- 60.- Dongsoo DK, Ord RA. Complications in the treatment of head and neck cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 2003; 15: 213-227.
- 61.- Ward BB. Targeted therapy in head and neck cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 2013; 25: 83-92.

62.- Menedenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:729–780.

63.- National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Lip and Oral Cavity Cancer Treatment. 2/28/2014. Accessed at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lip-and-oral-cavity/HealthProfessional> on June 5, 2014.

64.- Ballard BR, Suess GR, Pickren JW, Greene GW Jr, Shedd DP. Squamous- cell carcinoma of the floor of the mouth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;45:568-79

65.- Nemes JA, Redl P, Boda R, Kiss C, Márton IJ. Oral cancer report from Northeastern Hungary. Pathol Oncol Res. 2008;14:85-92

66.- Tadbi AA, Mehrabani D, Heydari ST. Sociodemographic and etiologic differences of malignant orofacial tumors in Iran. J Craniofac Surg. 2009;20:837-40

67.- Ortholan C, Lusinchi A, Italiano A, BensadounRJ, Auperin A, Poissonnet G, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80 years or more. Radiother Oncol. 2009;93:516-23

68.- Poveda-Roda R, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Margaix-Muñoz M, Sarrión-Pérez MG. Changes in smoking habit among patients with a history of oral squamous cell carcinoma (OSCC). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Apr 11

69.- Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Costa JP, Simões AL, Matteo MA, Zucoloto S. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106:685-95.

70.- Losi-Guembarovski R, Menezes RP, Poliseli F, Chaves VN, Kuasne H, Leichsenring A, et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. Cad Saude Publica. 2009;25:393-400

71.- Rivera H, Nikitakis NG, Correnti M, Maissi S, Ponce JG. Oral and oropharyngeal cancer in a Venezuelan population. Acta Odontol Latinoam. 2008;21:175-80

72.- Dahlstrom KR, Little JA, Zafereo ME, Lung M, Wei Q, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. Head Neck. 2008;30:75-84

73.- Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. *J Craniofac Surg.* 2008;19:1699-702.

74.- Arduino PG, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E, et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1570

75.- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E544-8.

76.- Favia G, Maiorano E, Capodiferro S, Pilolli GP, Lacaita MG, Lajolo C, et al. Oral squamous cell carcinoma: a mono-institutional epidemiological study on 462 cases highlighting differences among young and adult patients. *Minerva Stomatol.* 2008;57:413-21.

77.- Jainkittivong A, Swasdison S, Thangpitsyotin M, Langlais RP. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10:E033-40

78.- Al-Rawi NH, Talabani NG. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Investig.* 2008;12:15-8.