



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

FRECUENCIA Y DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL  
CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

**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:

MARIANA BENÍTEZ MONTERO

TUTOR: DR. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



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

En primer lugar, quiero agradecer a mi amada UNAM que me abrió las puertas para lograr este sueño.

A mis padres Maricruz y Gregorio y a mis hermanos David y Edgar por su amor y apoyo incondicional, que a pesar de las dificultades, en ningún momento me dejaron sola, estoy eternamente agradecida por todo su esfuerzo y la inmensa dedicación que tuvieron en todo momento, por su ayuda y por estar al pendiente de mí, los amo con toda mi alma.

Para aquellas personas que conocí a lo largo de mi carrera y que en todo momento estuvieron apoyándome, confiaron en mí para poder seguir adelante, por estar ahí en momentos difíciles y que me brindaron su inmenso cariño: a mi querido Israel y a mis amigos más cercanos: Bryant, Guadalupe, Ebenezer, Brenda, Paulina y Areli.

A mis familiares, a mis abuelos, a mis tíos y primos, que me ayudaron muchísimo desde que comencé mis estudios, recibí su apoyo para mi práctica clínica y apoyo monetario, sin ellos no hubiera concluido mi carrera.

A la facultad de odontología por brindarme los recursos y herramientas necesarias para poder llegar a ser una profesionista, me siguió motivando cada año, me invadió de muchos conocimientos y aprendizajes y me hizo crecer en el ámbito laboral y personal.

Y por último quisiera agradecerle a mi tutor al Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán quien me apoyo en todo momento, y quien con sus conocimientos me guío a través de cada una de las etapas de mi trabajo para que se llevará a cabo.

## ÍNDICE

<b>1.-INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>2.-OBJETIVO</b>	6
<b>3.-GENERALIDADES DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS</b>	
3.1 Definición	7
3.2 Epidemiología	7
3.3 Factores de Riesgo	
3.3.1 Consumo de tabaco	8
3.3.2 Consumo de alcohol	10
3.3.3 Infecciones (VPH)	10
3.3.4 Deficiencias nutricionales	11
3.3.5 Factores ambientales	13
3.3.6 Inmunosupresión	14
3.4 Patogénesis	15
3.4.1 Oncogenes	15
3.4.2 Genes supresores de tumores	17
3.4.3 Apoptosis	20
3.4.4 Angiogénesis	21
3.4.5 Invasión/Metástasis	22
3.4.6 Potencial ilimitado de replicación (inmortalidad).	23
<b>4.- ASPECTOS CLÍNICOS PARA UN POSIBLE DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO</b>	
4.1 Presentación clínica	25
4.1.1 Signos y síntomas	25
4.1.2 Características clínicas y localización	
4.1.2.1 Lengua	25
4.1.2.2 Piso de boca	26
4.1.2.3 Labio inferior	27
4.1.2.4 Encía/ cresta alveolar	27
4.1.2.5 Paladar blando y úvula	28

4.1.2.6 Mucosa yugal	29
4.2 Histopatología	29
4.3 Diagnóstico	
4.3.1 Historia clínica	32
4.3.2 Exploración intraoral del paciente	33
4.3.3 Exploración extraoral del paciente	34
4.4 Auxiliares de diagnóstico	
4.4.1 Biopsia	34
4.5 Tratamiento	38
4.6 Prevención	39
4.7 Pronóstico	40
<b>5.-REALIZACIÓN DE UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN EL CONSULTORIO DENTAL</b>	
5.1 Método de tinción	41
5.1.1 Azul de toluidina	41
5.1.2 Tinción con de Lugol	42
5.1.3 Azul de metileno	43
5.1.4 Rosa de bengala	44
5.2 Métodos diagnósticos basados en luz	45
5.3 Citología exfoliativa	47
5.4 Biomarcadores salivales	48
<b>6.- CONCLUSIONES</b>	52
7.-Bibliografía	53

## 1.INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral. Existen múltiples factores para que se lleve a cabo su progresión, como puede ser el consumo frecuente del tabaco y del alcohol, los hábitos alimenticios del paciente, factores ambientales y genéticos.

Las características clínicas tempranas del COCE pueden ser indicios de placas rojas o blancas asintomáticas, pequeñas úlceras o lesiones que no desaparecen después 15 días y en su etapa tardía puede haber úlceras profundas, con bordes irregulares y/o elevados, irritación o dolor de la lesión y que esta haya metastatizado.

Es responsabilidad del cirujano dentista realizar una exhaustiva historia clínica para determinar si el paciente es predisponente a dicha enfermedad. Si es así, se continúa a la utilización de algún método de diagnóstico precoz. El carcinoma oral de células escamosas es una neoplasia derivada del epitelio de la mucosa, que puede destruir e invadir estructuras adyacentes y diseminarse, naturalmente se asocia a desordenes malignos y es reconocido por su diagnóstico tardío, ya que usualmente el paciente se atiende cuando la lesión ha progresado, y este se encuentra en etapas avanzadas, el cual pone en riesgo al paciente, pero afortunadamente existen métodos para su diagnóstico temprano, como el uso de tinciones, aparatos de luminiscencia, biomarcadores, etc. y así mejorar la salud de este.

## 2.OBJETIVOS

Describir las características generales del carcinoma oral de células escamosas, así como los métodos más empleados para su diagnóstico temprano.

## 3.GENERALIDADES DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

### 3.1 Definición

El carcinoma oral de células escamosas como su nombre lo dice es un carcinoma de diferenciación escamosa, derivado del epitelio de la mucosa oral, como es propio de las neoplasias malignas, puede invadir, destruir estructuras adyacentes y diseminarse a localizaciones distantes, puesto que se puede asociar con desordenes potencialmente malignos de la cavidad oral, y esto si no se descubre y se trata a tiempo puede llegar a causar la muerte.<sup>1,2</sup>

### 3.2 Epidemiología

La incidencia del carcinoma oral de células escamosas representa entre el 1% al 5% del total de las neoplasias malignas y ocupa el número 12 del mundo. El perfil demográfico del COCE afecta principalmente al sexo masculino, y la proporción entre hombres y mujeres es de 2:1 en México, a partir de los 40 a 60 años de edad. Es el tumor maligno que se da mayoritariamente en la cavidad oral con una frecuencia del 95%.<sup>3,4</sup>

Aunque la cavidad oral es un área accesible y examinada con frecuencia, es muy habitual el diagnóstico tardío del carcinoma oral de células escamosas, asociándose por este motivo un porcentaje de supervivencia de tan sólo el 25% a los cinco años.<sup>5</sup>

Los continentes de mayor incidencia del COCE se encuentran en Asia (Sur y Sudeste) y Europa (del oeste y este), donde los países con el mayor índice de casos son Francia y Hungría. En Latinoamérica se reportan más casos en Argentina, el sur de Brasil y Uruguay.<sup>6</sup>

En Estados Unidos se calcula que se presentan 30,000 nuevos casos al año y representa el 86,3% de todas las neoplasias malignas de cavidad bucal.<sup>7</sup>



GLOBOCAN indicó que, en el 2020 la prevalencia a cinco años para cáncer oral y de labio es de 959,248 casos, lo que representa 12.3 por cada 100,000 habitantes. En México la prevalencia a cinco años fue de 4,052 casos, lo que representa 3.1 casos por cada 100,000 habitantes. Entre 1979 y 2003, el número de muertes debidas al cáncer oral fue de 15 579, actualmente es considerado un problema de salud pública en el país.<sup>3,8</sup>

Kreimer y Cols. Presentan un metaanálisis sobre 60 artículos que engloban en total 5,046 casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello de 26 países diferentes. La prevalencia del VPH fue el 35,6% para orofaringe, 23,5% en cavidad oral y 24% en laringe.<sup>9</sup>

El cáncer es una enfermedad multifactorial, que involucran una serie de factores que podrían actuar como agentes carcinogénicos potencializando el desarrollo del padecimiento, entre ellos se destacan:<sup>6,10</sup>

### 3.3 Factores de riesgo

#### 3.3.1 Consumo de tabaco

Se considera el factor asociado más importante en relación a la transformación de las células epiteliales normales de la mucosa en carcinoma de células escamosas.<sup>11</sup>

El riesgo de desarrollar un cáncer no solo varía en función de la dosis y de la duración del consumo (el riesgo aumenta de manera significativa después de 20 años de consumo), sino también influye la forma de consumo y el sinergismo con el alcohol.<sup>6</sup>

En 80% de los casos de las neoplasias malignas de la cavidad oral, el paciente mantenía contacto directo con el tabaco, por ejemplo, los cigarros, puros, tabaco masticable, etc.<sup>10</sup>

El cigarro contiene más de 4 000 sustancias orgánicas e inorgánicas, 300 de ellas son cancerígenas que se convierten en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN por la acción de enzimas oxidativas entre los que se destacan la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el cadmio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano y el cianuro de hidrógeno.<sup>12</sup> Otras sustancias cancerígenas como el níquel y cadmio,

elementos radioactivos como carbono-14 y polonio-210, incluso residuos de pesticidas se han detectado en el humo del tabaco.<sup>13</sup> Sin embargo la nicotina no es un carcinógeno, pero sí un producto adictivo, también se encuentran las nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos (bencenos y aminas aromáticas), que combinadas dañan el ADN, este sería uno de los mecanismos más considerados puesto que favorece el desarrollo de neoplasias.<sup>3</sup> El alquitrán también se relaciona con el poder carcinógeno del tabaco, los cigarrillos que contienen niveles elevados de esta sustancia (>22 mg) suponen un riesgo de 16,4 veces mayor de cáncer oral.<sup>14</sup>

Es importante destacar que el cese del hábito determina una disminución del riesgo de cáncer oral del 35 % después de un periodo de 1 a 4 años, mientras que después de 20 años el riesgo se vuelve similar al de una persona nunca fumadora.<sup>14</sup>

El humo del tabaco puede considerarse un estímulo subletal cuya acción prolongada sobre las células de la mucosa oral provocan un desarrollo de adaptación; el cual se le llama metaplasia, donde el epitelio de la cavidad oral cambia de epitelio estratificado plano no queratinizado a queratinizado, eso quiere decir que cambia de un epitelio menos resistente a uno con mayor resistencia, para poder combatir al estímulo lesivo. Si el estímulo no es eliminado la metaplasia constituye un terreno fértil para el desarrollo de una displasia, esto a su vez puede evolucionar a una futura neoplasia.<sup>6</sup>

Del 30 al 37% de los pacientes que siguen fumando después del tratamiento pueden desarrollar una nueva lesión en alguna otra parte de la orofaringe, mientras que solo del 6 al 13% de los que dejaron de fumar generaron lesiones.<sup>11</sup>

### 3.3.2 Consumo de alcohol

Existen posibles mecanismos en donde el alcohol actúa como un factor químico irritativo local y favorece la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal, es decir, puede causar estragos cuando entra en contacto con alguna superficie o tejido, cuando el consumo es elevado, y facilitar el metabolismo produciendo acetaldehído, el cual es un cancerígeno que interfiere con las síntesis y reparación del ADN, provoca una disminución en el sistema inmunitario.<sup>13</sup>

Cuando el etanol entra en contacto con la mucosa oral, está es capaz de producir alteraciones en su morfología. De la cual se caracteriza por una atrofia epitelial, aumentando así, su susceptibilidad a diferentes carcinógenos químicos. Este incremento sobre la permeabilidad de la mucosa se da gracias al efecto disolvente del etanol, capaz de eliminar el contenido lípido de la barrera que está presente en la cavidad oral, estos lípidos se encuentran en la membrana que rodea los gránulos del estrato espinoso del epitelio.<sup>15</sup>

El consumo de alcohol y tabaco en grandes bebedores y fumadores tienen una susceptibilidad 38 veces superior y un riesgo del 80% en contraer cáncer bucal.<sup>16</sup>

### 3.3.3 Infecciones

#### *Virus de Papiloma Humano*

El Virus de Papiloma Humano comúnmente se contagia por vía sexual, y se considera una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente en el mundo. La principal vía que se considera respecto a su contagio es el sexo oral y los mecanismos de transmisión del tracto genital a la mucosa oral.<sup>17</sup>

El virus persiste en un periodo de latencia prolongado en las células basales y después progresa intracelularmente hacia las capas epiteliales superficiales e intermedias, integrando la formación de nuevos viriones, y con ello facilitará la infección de otros individuos, como la actividad carcinogénica. El VPH empieza su actuación carcinogénica cuando se

infectan las células basales del epitelio escamoso, es decir cuando las células se encuentran expuestas por pequeñas abrasiones o microlesiones de la mucosa oral. Tras su entrada, el VPH desarrolla su ciclo vital en el epitelio, proceso por el cual se relaciona con la diferenciación celular escamosa.<sup>14</sup>

La mucosa oral tiene un plano celular de estructura parecido a la de la vagina y cérvix uterino, estos 3 órganos tienen el mismo tipo de células epiteliales a lo que conlleva que sean los objetivos principales del VPH-16 y VPH-18.<sup>9</sup>

El mecanismo de infección del VPH es iniciada y controlada por las oncoproteínas E6 y E7 de alto riesgo, estas inducen la desregularización de los mecanismos de control del ciclo celular, el cual provoca la inestabilidad genómica; la oncoproteína E6 modifica al gen p53 este gen normalmente se activa cuando la célula va a dividirse. Si el material genético de la célula resulta estar dañado, la proteína p53 lo detecta e intenta repararlo, pero si la lesión es muy extensa facilita la continuación de los mecanismos de apoptosis. La oncoproteína origina la degradación de la proteína p53 supresora de tumores, es decir los procesos de reparación del ADN y de la apoptosis no se desencadenarán, provocando el proceso tumoral.<sup>9</sup>

La oncoproteína E7 origina la pérdida de la Rb, sintetizada por el gen del mismo nombre, esta pérdida deriva de la acumulación intracelular de la proteína p16, y de esta manera altera la progresión del ciclo celular a través de la ciclina D1, y es así como las células son propensas a dividirse y producen mutaciones para causar malignidad.<sup>9,13</sup>

#### *3.3.4 Deficiencias nutricionales*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que aproximadamente el 15% de los cánceres orofaríngeos pueden atribuirse a deficiencias o desequilibrios nutricionales.<sup>14</sup>

Una de las condiciones más importantes asociadas al cáncer bucal es la anemia ferropénica, ya que por una disminución del hierro puede haber

atrofia de la mucosa, esto se puede asociar al aumento de actividad mitótica y disminuye la capacidad para poder reparar el epitelio, también se acompaña de deficiencias de micronutrientes.

Las personas con déficit de vitamina A son considerados pacientes de alto riesgo para la transformación maligna de la mucosa de cavidad bucal. La función de la vitamina A es controlar la diferenciación celular y su deficiencia desencadena alteraciones celulares. También está la vitamina E que incrementa la inmunidad, mantiene la integridad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células cancerosas.

El beneficio del consumo de frutas y verduras se da gracias a los polifenoles dietéticos, que estos a su vez disminuyen la incidencia de carcinomas bucales, protegen de este cáncer por inducción de la muerte celular e inhibe el crecimiento tumoral, la metástasis.<sup>6</sup> Los polifenoles también ayudan a proteger frente al cáncer mediante su inhibición del daño oxidativo del ADN, este proceso de oxidación se refiere a la causa de las mutaciones, que potencialmente podría ser reducida.<sup>18</sup>

Se ha considerado la relación de las dietas ricas en grasa animal con el efecto carcinógeno, gracias a la ingestión de las nitrosaminas presentes en las carnes curadas, alimentos con conservadores y de las aminas heterocíclicas, que se crean cuando la carne se cocina a altas temperaturas. Los ácidos grasos influyen en la carcinogénesis mediante sus mecanismos hacia la integridad de la membrana celular, se refiere a un aumento de la peroxidasa lipídica, alteración de niveles hormonales y alteración en el metabolismo de nutrientes. Cabe destacar que se mencionan algunos alimentos por el tipo de proceso que se les efectúa para poder lograr su conservación, ya que esto propicia a la acción carcinogénica, o bien podrían ser vehículos de residuos de pesticidas o agentes organoclorados, estos podrían ser la nuez de areca o de betel, pescado salado y verduras conservadas al estilo cantonés (consumidos en países asiáticos).

También existe relación con alimentos y bebidas extremadamente calientes como riesgo de cáncer oral y faríngeo.<sup>14</sup>

Además, es un hecho que los pacientes fumadores cuentan con niveles menores de folatos en la mucosa oral, los cuales son micronutrientes esenciales para la síntesis celular, por lo que también contribuirían a aumentar las probabilidades de desarrollar un tumor.<sup>19</sup>

### 3.3.5 Factores ambientales

Dentro de la patogénesis del carcinoma oral de células escamosas labial puede existir previo el desarrollo de la queilitis actínica la cual consiste en la demarcación del bermellón, se desarrollan varios surcos superficiales, se atrofia, sufre hiperqueratosis y presenta estructuras vasculares superficiales, como factor de riesgo se considera la radiación solar directa (Fig.1). Cuando la exposición continúa aparecen úlceras crónicas recidivantes y finalmente las úlceras dejan de cicatrizar, en este proceso si se realiza una biopsia se rectificará un COCE superficial bien diferenciado.<sup>11, 13</sup>



Figura 1. Queilitis actínica: Se puede observar erosiones bilaterales y costras iniciales en el labio inferior<sup>20</sup>

### 3.3.6 Inmunosupresión

Se relaciona específicamente a las inmunodeficiencias primarias, como base hereditaria, o no ligadas a fármacos. Las secundarias más importantes están asociadas a los tratamientos inmunosupresores tras el trasplante, al virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) y a la infección por el virus linfotrópico para células T. La inmunosupresión conlleva a un aumento significativo de la incidencia de cáncer, que puede llegar hasta un 50%. Se menciona que la mayoría de los tumores asociados a la inmunosupresión se unen a ciertos virus oncogénicos, la depresión inmunológica antiviral sería probablemente la causa de esta mayor tasa de tumores.<sup>14</sup> El carcinoma oral de células escamosas provocó la afección de pacientes inmunosuprimidos originando tumores de presentación agresiva, de rápido crecimiento y un alto potencial de metástasis regionales y distantes.<sup>21</sup>

En el caso de los pacientes trasplantados de órgano sólido están inmunosuprimidos farmacológicamente y tiene un riesgo 2-3 veces mayor que la población general de sufrir cáncer. La incidencia suele aumentar con la edad y el tiempo desde el trasplante y los pacientes trasplantados de hígado por cirrosis alcohólica tienen además mayor riesgo de sufrir cáncer orofaríngeo que los pacientes trasplantados de hígado por otra causa, seguramente debido al mayor consumo previo de alcohol y tabaco. Es necesario además realizar revisiones orales periódicas prestando especial atención a la presencia de lesiones potencialmente malignas, como la leucoplasia, que en presencia de un estado de inmunosupresión pueden rápidamente transformarse en un carcinoma oral de células escamosas (Fig. 2).<sup>14</sup>

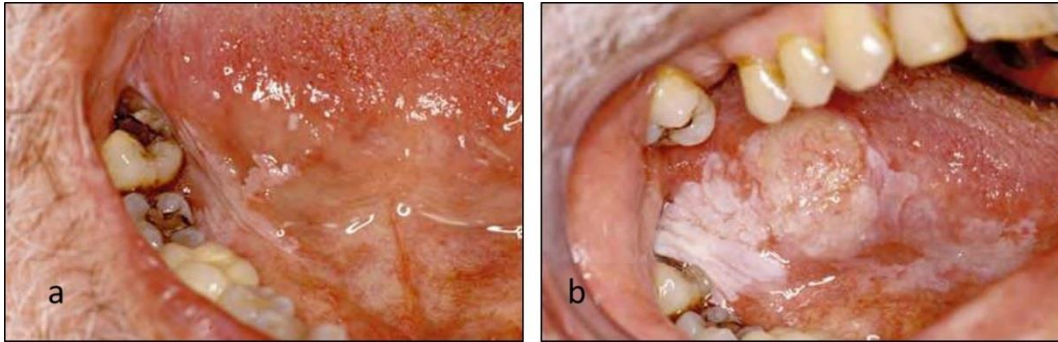


Figura 2. Imagen a: Presencia de una leucoplasia en borde lateral derecho de la lengua  
b: Evolución de la lesión a carcinoma de células escamosas en un paciente trasplantado de hígado por cirrosis alcohólica en 7 meses.<sup>14</sup>

### 3.4 Patogénesis

El carcinoma oral de células escamosas es un proceso multisequencial que se desarrolla de forma gradual, a partir de células 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 (GST) y los genes reparadores de ADN.<sup>5</sup>

Dado que las células basales del epitelio oral tienen una tasa mitótica más alta de lo normal, cualquier factor que cause un trastorno de la cantidad de proteínas reguladoras de las células, estas podrían inducir a un crecimiento descontrolado.<sup>11</sup>

#### 3.4.1 Oncogenes

Los oncogenes son loci genéticos específicos, cuya activación genera un mecanismo molecular que colabora en la transformación maligna celular, a través de la promoción de la proliferación aberrante, de la inactivación de la maquinaria apoptótica celular o del establecimiento de mecanismos de supervivencia celular en condiciones adversas y responsables de la sobreproducción de proteínas que estimulan a la mitosis.<sup>11,22</sup> Estos codifican proteínas llamadas oncoproteínas, similares a los productos normales de los protooncogenes, salvo que las oncoproteínas carecen de



algunos elementos reguladores importantes y su producción no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas.<sup>5</sup>

Las oncoproteínas pueden actuar de distintas formas: alterando el intercambio de información a través de la membrana celular, la adhesividad celular, la replicación y transcripción del ADN.<sup>23</sup>

Las alteraciones moleculares oncogénicas más relevantes implicadas en la disregulación de un fenotipo más proliferativo en el carcinoma oral de células escamosas destacan la sobreexpresión de ciclina D1, del miembro de la familia ErbB, EGFR, del oncogén ras, ya que potencian a las células epiteliales, estas se vuelvan refractarias a la señalización mitogénica extracelular y se comprometan con un programa autónomo de regulación, quedando determinadas para replicar el ADN, abandonando sus controles y permaneciendo continuamente en el ciclo celular hacia la división mitótica.<sup>14</sup>

La expresión de ErbB-3 en el COCE ha sido correlacionada con metástasis ganglionares, en modo de invasión e índice de supervivencia, pero parece ser independiente del tamaño tumoral o del grado histológico de diferenciación, sin embargo, parece existir una correlación estadísticamente significativa entre el período de supervivencia libre de enfermedad y el número de copias promedio de los genes que codifican ErbB-3. El oncogén *cerbB-4* puede contribuir al crecimiento y progresión del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.<sup>24</sup>

Los genes que codifican la síntesis de las proteínas ciclinas también pueden comportarse como oncogenes. Las ciclinas tipo D, en respuesta a estímulos mitogénicos, promueven la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), que inicia la transición de la fase G a la fase S del ciclo celular. El oncogén que lo codifica denominado CCND1 se encuentra frecuentemente amplificado en cáncer oral e induce una sobreexpresión de la proteína ciclina D, relacionada con un pobre pronóstico en tumores avanzados. Esta sobreexpresión también se ha observado en lesiones

pre malignas. Al igual que las ciclinas A y B. <sup>22</sup>Las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas favorecen la proliferación celular.<sup>5</sup>

### 3.4.2 Genes supresores de tumores

Son genes implicados en diversos procesos de la división celular, que se encargan de la regulación de la expresión genética, control del ciclo celular, programación de la muerte celular y estabilidad del genoma. La pérdida de actividad provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular, se produce una proliferación incontrolada de la célula, lo que conduce al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos.<sup>5</sup>

*Gen P53:* Se localiza en el cromosoma 17p13.1 y es la diana más frecuente para la alteración genética de los tumores humanos.<sup>1</sup> En condiciones normales, este gen codifica una fosfoproteína nuclear que actúa como un regulador negativo de la proliferación celular, y al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, como interruptor del ciclo celular, e inductor de apoptosis. <sup>5</sup>

Cuando ocurren mutaciones en p53, se produce una síntesis anormal, tiende a estabilizarse y acumularse en el núcleo, e incluso pierde su capacidad supresora del crecimiento celular.<sup>5</sup> También suele relacionarse como factor de resistencia a la quimiorradioterapia. Los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares además es común observar mutaciones o cambios que lo vuelven incapaz de cumplir sus funciones como supresor tumoral. Estas alteraciones pueden ser ocasionadas por distintos factores, tanto endógenos como exógenos. <sup>4,19</sup>

Poco más del 50% de los tumores humanos contienen mutaciones de este gen, ya que la pérdida homocigótica de p53 se encuentra posiblemente en todos los tipos de cáncer incluyendo carcinomas. Las mutaciones

inactivadoras afectan ambos alelos p53 y son adquiridas en las células somáticas. Con menor regularidad, algunas personas heredan el alelo p53 mutante, que predispone a los individuos a desarrollar tumores malignos 25 veces mayor que la población general y antes de los 50 años de edad, estos individuos sufren el síndrome de Li-Fraumeni.<sup>1</sup>

Si las alteraciones del ADN son extensas y el daño no logra ser reparado, la proteína p53 puede inducir el inicio de la apoptosis. La proteína salvaje p53 actúa como un verdadero guardián (conocido como el guardián del genoma) de la integridad del genoma, estableciendo la posibilidad de que las células dañadas reparen su ADN, previniendo la estabilidad genómica. La proteína bloquea el ciclo celular mediante la inducción de la proteína p21 inhibidora de las CDK.<sup>14</sup>

La consecuencia del incremento de p53 es la detención del ciclo celular en G1, la proteína actúa mientras se realizan los mecanismos de la reparación del ADN, si esta llega a ser satisfactoria, p53 activará a un gen denominado MDM2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo celular.<sup>25</sup>

La presencia del p53 se relaciona con el aumento de permeación vascular y el grado de diferenciación. Estos factores son predictivos e incluso tiene lugar en los estadios iniciales de la cancerización de campo de la cavidad oral.<sup>26,27</sup>

La mutación de p53 puede ocurrir en las primeras etapas de la progresión de una neoplasia maligna sin invasión profunda del COCE y los niveles más elevados de p53 se localizan en carcinomas in situ. La exposición a agentes carcinógenos producen alteraciones en distintas partes del epitelio, y con ello pueden producir lesiones múltiples. Cuanto mayor pleomorfismo y atipia, mayor positividad para p53.<sup>28</sup> Existe una prevalencia creciente de expresión de proteínas p53 con grados de displasia cada vez más severos, se plantea que las alteraciones de p53 pueden ser un evento temprano en la carcinógenesis de múltiples etapas del epitelio de la cavidad oral.<sup>29</sup>

Las mutaciones del gen p53 puede estar involucrado en una proporción lo suficientemente grande en los carcinomas orales, se ha comprobado su utilidad como marcador genético para la detección de lesiones con un alto riesgo de desarrollar un carcinoma oral.<sup>30</sup>

La p21 bloquea la transición de G1-S y también bloquea la replicación del ADN en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la proteína PCNA sobre la polimerasa  $\delta$ 27, la expresión de esta proteína está asociada con la iniciación de la diferenciación en mucosa oral normal.<sup>5,27</sup>

*La proteína de Retinoblastoma (Rb):* Se localiza en el cromosoma 13 en la región q14.2.<sup>31</sup> Es también una proteína supresora tumoral, está actúa en la fase de G1 impidiendo la progresión del ciclo celular. En las células cancerígenas, a través del "Rb pathway" los complejos ciclina D1CDK4 y D1CDK6 promueven la fosforilación de la proteína Rb y su inactivación funcional, y así es como se inhibe la supresión que esta proteína ejerce sobre el ciclo celular y se promueve la transición de G1/S.<sup>14</sup> 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. 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 Rb. Si Rb no está fosforilada se bloquea el ciclo celular. Se ha encontrado sobreexpresión de Ciclina D en carcinomas orales.<sup>5</sup>

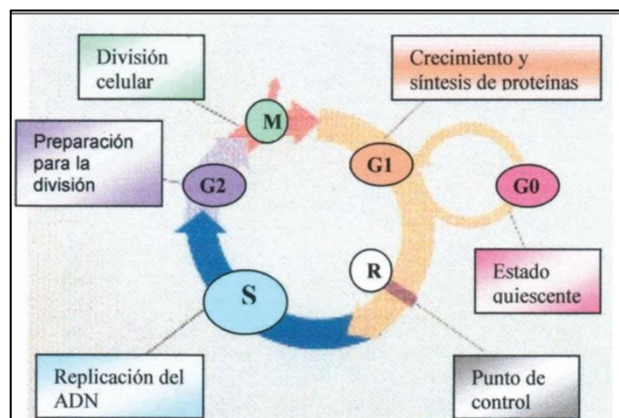


Figura 3. Fases del ciclo celular. Modificada de cáncer y precáncer oral<sup>5</sup>

El gen Rb aberrante se ha relacionado con retinoblastoma hereditario y también desempeña un papel en la tumorigénesis de un grupo diverso de neoplasias como los carcinomas

En los tumores en los que la expresión del Rb se perdió fueron más agresivos que los tumores en los que la proteína estaba presente, se refiere a que la pérdida de la proteína Rb puede ser un importante marcador para el pronóstico del carcinoma oral temprano.<sup>32</sup>

### *3.4.3 Apoptosis*

Es un fenómeno complejo y altamente controlado en el que cascadas de reacciones conducen al “suicidio” de la célula, este suceso se da gracias a las caspasas que degradan moléculas regulatorias y estructurales favoreciendo dicho fenómeno a través de su actividad, evitando la permanencia y replicación de células y manteniendo la homeostasis del organismo.<sup>33</sup> Se caracteriza por la alteración del citoesqueleto y del orgánulo, contracción celular, formación de ampollas en la membrana, condensación y fragmentos de la cromatina y formación de pequeños cuerpos apoptóticos unidos a membranas, que son fagocitados por macrófagos.<sup>34</sup> Se refiere al proceso fisiológico de las células epiteliales de la mucosa oral, que, en respuesta al ADN dañado, suponen un mecanismo de defensa tisular contra el desarrollo del carcinoma oral de células escamosas. Es así como las células cancerígenas deben adquirir una resistencia a la muerte celular, quiere decir que obedece a la inhibición de la señalización pro-apoptótica p53, la inactivación funcional resultante de este producto se observa en más del 50% de los cánceres humanos y su resultado es la eliminación de componentes clave del sensor del daño de ADN que puede inducir a la cascada efectora apoptótica, BAX(promueve la permeabilización mitocondrial), Noxa, Puma(regula el equilibrio entre los miembros pro- y antiapoptóticos), Aip 1, y a la activación de la señalización anti-apoptótica.<sup>14,35</sup>

En el carcinoma oral de células escamosas se ha registrado que si existe un aumento de la apoptosis puede tener un pronóstico desfavorable, ya que los tumores con un alto índice apoptótico requieren más duplicaciones de células para lograr el mismo volumen tumoral, podría ser más propenso a adquirir un mayor número de aberraciones genéticas, podría influir en la presentación clínica y resistencia a la terapia contra el cáncer, a comparación de un tumor con un índice apoptótico bajo.<sup>34</sup>

#### *3.4.4 Angiogénesis*

Es un proceso que implica la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de estructuras tubulares que con el tiempo se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables. Se define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de un lecho vascular preexistente<sup>36</sup>, y este promueve a la progresión tumoral, también es un elemento esencial para la formación de metástasis al proveer un lugar de entrada a la circulación de los vasos sanguíneos, como son los nutrientes, el oxígeno y para eliminar productos de desecho.

37

Los tumores sólidos como los carcinomas, sarcomas o linfomas, necesitan una red vascular rica para alcanzar el tamaño clínicamente evidente y también para adquirir la capacidad de metástasis. Por esta razón los tumores con mayor densidad de vasos pueden mostrar una ventaja de crecimiento. Pazouki et al. mostraron un aumento en la vascularización durante la transformación de la mucosa oral normal, a través de la displasia, al carcinoma in situ e infiltrante, es decir la angiogénesis tiene un papel muy importante para la progresión de la malignidad del carcinoma oral.<sup>38</sup>

El factor de crecimiento (VEGF) es una citocina multifuncional, cuya actividad biológica se asocia principalmente con las células endoteliales y de la formación de los vasos sanguíneos. Responde a varios estímulos tales como hipoxia, a distintos factores de crecimiento, a oncogenes activados, y a distintas citosinas, p53 mutado, etc. Provocando el aumento

de la expresión del VEGF y que posteriormente conlleva a la inducción de proliferación de las células endoteliales derivadas de las arterias, venas y vasos linfáticos, también es capaz de promover la migración celular e inhibe la apoptosis, incrementando la conductividad hidráulica de microvasos e inhibe la apoptosis.<sup>39</sup>

Se ha confirmado que el valor pronóstico de VEGF en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y un metaanálisis ha corroborado que su sobreexpresión parece estar asociada a una pobre supervivencia de estos pacientes.<sup>37</sup>

### *3.4.5 Invasión / Metástasis*

Los tumores metastatizan principalmente a los ganglios linfáticos regionales. El proceso de diseminación inicia con la degradación de la matriz extracelular. En donde se implica la participación de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y el fenómeno de transición de epitelio mesenquimal (EMT), el cual se refiere a un proceso biológico principal en las células embrionarias, donde normalmente estas abandonan un fenotipo epitelial, adquiriendo un fenotipo mesenquimal, esto constituye a un proceso muy frecuente en las células cancerígenas, ligado al aumento de la migración celular y consecuentemente a la invasión y a la metástasis.

Numerosos biomarcadores se encuentran implicados en el proceso invasivo metastatizante como son la E-cadherina, B-cadherina, cortactin, vimentina, snail twist, e influyen en el pronóstico de pacientes con carcinoma oral de células escamosas.<sup>14</sup>

Durante el desarrollo de la mayoría de los tipos de cáncer humano, las masas de tumores primarios generan células pioneras que se mueven, en el carcinoma oral de células escamosas se extienden mediante invasión de vasos linfáticos y una vez en el interior de dichos vasos las células tumorales son transportadas a los ganglios linfáticos regionales, donde se alojan y continúan proliferando, para que puedan tener éxito en la fundación

de nuevas colonias. Las células tumorales en proliferación producen un aumento de tamaño en los ganglios linfáticos. De esta manera los ganglios se vuelven palpables, parecen duros y fijos al tejido adyacente, pero lamentablemente estas características indican un mal pronóstico. Y es así como la metástasis es la causa del 90% de las muertes.<sup>11,35</sup>

Los ganglios más frecuentemente afectados por el COCE son los ganglios submandibulares y los cervicales superficiales profundos y las lesiones que se llegan a extenderse más allá de los ganglios linfáticos suelen metastatizar a los pulmones y al hígado.<sup>11</sup>

La capacidad de invasión permite que las células cancerosas puedan escapar de la masa tumoral primaria y colonizar un nuevo terreno en el cuerpo.<sup>35</sup>

El COCE invade directamente estructuras próximas y puede llegar a embolizar vasos linfáticos y sanguíneos, dando metástasis ganglionares (50%) y a distancia (7-12%) sobre todo pulmón e hígado. El pronóstico puede estar influenciado con factores relacionados al paciente y factores relacionados al tumor (tipo y grado histológico) y factores relacionados con el tratamiento (técnica quirúrgica, dosis e intensidad de radiación y quimioterapia).<sup>40</sup>

#### *3.4.6 Potencial ilimitado de replicación (inmortalidad)*

Las células normales experimentan un número limitado de divisiones celulares de 60 a 70 duplicaciones. Después de esto las células pierden la capacidad para dividirse y se hacen senescentes. Este fenómeno se ha atribuido a un acortamiento progresivo de los telómeros en los extremos de los cromosomas. Los telómeros cortos parecen ser reconocidos por la maquinaria de reparación del ADN como roturas del mismo de doble cadena, y esto conduce a la detención del ciclo celular mediada por p53 y Rb. En humanos la telomerasa está activa en fases embrionarias, sin



embargo, muchas células cancerígenas se vuelven inmortales mediante la reactivación de esta enzima.

Las células tumorales también deben desarrollar formas de evitar tanto la senescencia celular como la catástrofe mitótica. Si durante la crisis una célula consigue reactivar la telomerasa, los ciclos puente-fusión- rotura cesan y la célula logra evitar la muerte. Sin embargo durante el periodo de inestabilidad genómica que precede a la activación de la telomerasa, podrían acumularse numerosas mutaciones ayudando a que la célula progrese hacia la malignidad.<sup>1,14</sup>

## 4.ASPECTOS CLÍNICOS PARA UN POSIBLE DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

### 4.1 Presentación clínica

#### 4.1.1 Signos y síntomas

El carcinoma oral de células escamosas suele ser asintomático o pueden presentar síntomas vagos y mínimos hallazgos físicos. Sin embargo la mayoría de los pacientes que presentan signos y síntomas como lesiones rojas, blancas o mixtas, o placas blancas (leucoplasia) normalmente es cuando ha avanzado la enfermedad.<sup>2</sup> En el interior de la cavidad bucal, las caras laterales y ventrales de la lengua y el suelo adyacente de la boca, son los sitios más propensos, seguidos por la parte posterior del paladar blando, y específicamente en las áreas adyacentes a los pilares amigdalinos.<sup>11</sup>

#### 4.1.2 Características clínicas y localización

##### 4.1.2.1 Lengua

Los bordes laterales de la lengua constituyen la localización del 25% del total de carcinomas de células planas orales y del 50% de las lesiones intraorales. Los bordes laterales de la lengua forman parte de la zona intraoral en forma de U y son zonas anatómicas de alto riesgo de desarrollo del carcinoma oral de células escamosas. Las lesiones tempranas de la superficie lateral de la lengua suelen estar localizadas en los tercios medio y posterior. Comúnmente las lesiones aparecen inicialmente como áreas de leucoplasia que se ulceran pronto y desarrollan bordes elevados o arrollados (Fig.4). Las metástasis se presentan por lo general en el transcurso de la enfermedad y se extienden a los ganglios linfáticos submandibular y cervical profundo.<sup>11</sup> Puede aparecer como un área roja intercalada con nódulos o con una úlcera infiltrante profunda. Lo que

conlleva a una movilidad reducida de la lengua, normalmente presentan dolor.<sup>2</sup>



Figura 4. Carcinoma oral de células escamosas en borde lateral izquierdo de la lengua. Imagen a: lesión ulcerada, b: se evidencia neoformación ulcerada en borde libre de la lengua, de bordes duros y sobreelevados, c: lesión ulcerada con leucoplasia en tercio medio de la lengua.<sup>41</sup>

#### 4.1.2.2 Piso de boca

Constituye la localización de alrededor de un 20% del total de carcinomas orales y la tercera localización más frecuente del total de carcinomas de células escamosas. La mayoría de las lesiones se localizan en las áreas anteriores contiguas carúnculas, que contienen los orificios de los de Wharton. Estos pueden surgir como un área de eritroplasia, una pequeña úlcera o una lesión papilar (Fig. 5). La mayoría de estos pacientes presentan malestar o irritación en el sitio del tumor. La mayoría de las lesiones de esta área son moderadamente diferenciadas y avanzan relativamente pronto al triángulo submandibular y a los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior. Las etapas avanzadas están asociadas a un exceso de salivación.<sup>2, 11</sup>

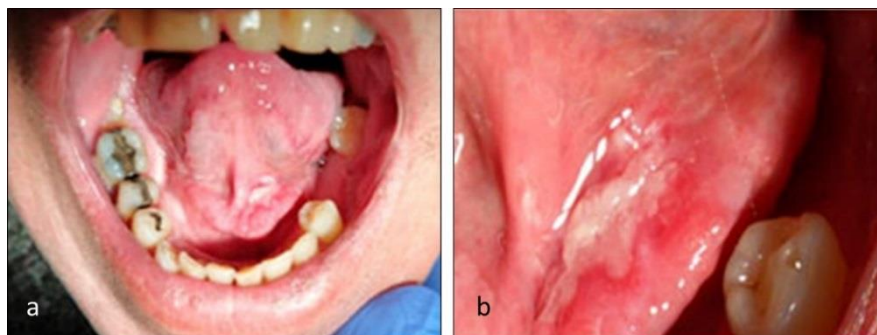


Figura 5. Imagen a: Carcinoma oral de células escamosas en el piso de boca del lado izquierdo. b: Al acercamiento se observa una la lesión ulcerada con bordes eritematosos.<sup>42</sup>

#### 4.1.2.3 Labio inferior

Estos suelen surgir en el borde izquierdo o derecho del bermellón y rara vez en línea media. En casi todos los casos las lesiones van por periodos prolongados de quelitis actínica, seguidos por un intervalo de ulceración y formación de costras recidivantes.<sup>2</sup> Finalmente la úlcera ya no cicatriza y desarrolla un borde arrollado, rodeado de tejido indurado (Fig. 6). Cuando no se ha producido metástasis las lesiones son casi 100% curables. Las presentes durante largos periodos suelen metastatizar primero a los ganglios linfáticos submentonianos regionales y después a los ganglios digástrico y cervicales.<sup>11</sup>



Figura 6. Lesión en el labio inferior del lado izquierdo de forma ulcerada y centro deprimido cubierto de algunas costras.<sup>43</sup>

#### 4.1.2.4 Encía/cresta alveolar

Representan del 4 al 6% del carcinoma intraoral y de aspecto inicial presentan una leucoplasia verrucosa o una úlcera con bordes arrollados. La mandíbula se ve más afectada que el maxilar, la mayoría de las lesiones se presentan en las áreas posteriores (fig. 7). Las lesiones suelen ser bien diferenciadas e invaden el hueso subyacente. La metástasis suele afectar a los ganglios linfáticos submandibulares y cervical. Normalmente se presenta como un crecimiento de úlcera proliferativa. También pueden observarse ocasionalmente por el uso de prótesis removibles.<sup>2,11</sup>



Figura 7. Imagen a: Tumor localizado en la encía superior b: Úlcera eritematosa ubicada en el retromolar de lado derecho. c: Paciente que desarrolló múltiples focos gingivales de carcinoma. <sup>44</sup>

*Paladar duro:* Crecimientos papilares o exofíticos, también puede ser una lesión plana o ulcerada.

#### 4.1.2.5 Paladar blando y úvula

Se presenta con mayor frecuencia en sus regiones posterolaterales adyacentes a los pilares anteriores del istmo de las fauces, esta localización representa un 15% de los carcinomas orales. Las lesiones normalmente son eritroplásicas o incluyen una mezcla de áreas que semejan a placas rojas o blancas (Fig. 8). La invasión suele producirse antes de ser visible la ulceración de la superficie. La mayoría de las lesiones son pobremente diferenciadas e invaden a menudo las estructuras más profundas y metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales y yugulares antes de que existan lesiones ulcerosas con márgenes elevados o como masas fungosas o nodulares.<sup>2,11</sup>



Figura 8. Lesión tumoral al lado derecho del paladar blando, asintomática, sésil, indurada, eritematosa con ulceración central. <sup>45</sup>

#### 4.1.2.6 Mucosa yugal

Las lesiones suelen presentarse en forma de úlceras situadas a lo largo de la línea oclusal y están asociadas con una induración periférica causada por la invasión relativamente rápida de las estructuras más profundas (Fig.9). La mayoría de las lesiones son moderadamente diferenciadas y metastatizan ganglios linfáticos submandibulares.<sup>11</sup>



Figura 9. Imagen a: mucosa yugal izquierda con una lesión ulcerada irregular, con induración, extendiéndose hasta la comisura, superficie irregular, con áreas de leucoplasia y eritroplasia, dolor al comer y al hablar b: A los 10 días de realizada la biopsia, la paciente presentó una fístula, evolucionado rápido presentando ulceración y necrosis c: Presenta una lesión exofítica, ulceraciones, nódulos superficiales y desiguales con la presencia de necrosis. Realizados los estudios pertinentes se confirma el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas etapa IV.<sup>46</sup>

#### 4.2 Histopatología

La exploración histopatológica mediante una biopsia representativa del tejido permite el diagnóstico de la enfermedad.<sup>47</sup> La alteración histológica se relaciona con el grado de la diferenciación que presentan las células tumorales y la similitud entre la arquitectura del tejido y el epitelio plano estratificado normal.<sup>11</sup>

En 2006 Kuja y cols. Valoraron parámetros de la OMS para la displasia epitelial oral, agrupándolos, lo que les permitió proponer dos situaciones, la displasia epitelial oral de “bajo riesgo” son para aquellas lesiones displásicas que presentan menos de 4 datos arquitecturales y menos de 5 citológicos, y la de “alto riesgo” es para las lesiones displásicas que presentan más de 4 datos arquitecturales y más de 5 citológicos.<sup>14</sup>

<i>Datos arquitecturales</i>	<i>Datos citológicos</i>
1.-Estratificación epitelial irregular	1.-Variación anormal en el tamaño nuclear
2.- Pérdida de polaridad de las células basales	2.-Varición anormal en la forma nuclear
3.-Crestas epiteliales anómalas	3.-Variación anormal en el tamaño celular
4.-Aumento de número de mitosis	4.-Variación anormal en la forma celular
5.-Mitosis superficiales anormales	5.-Aumento en la proporción núcleo/citoplasma
6.-Queratinización prematura de células aisladas	6.-Mitosis atípicas
7.-Perlas de queratina dentro de las crestas	7.-Aumento del número/tamaño nucléolos
8.-Pérdida de cohesión de las células epiteliales	8.-Hiperchromatismo

Tabla 1(Modificada): Criterios histopatológicos diagnósticos de la displasia epitelial oral. Capítulo 11. <sup>14</sup>

Dependiendo de la semejanza o similitud con el epitelio malpighiano de donde se deriva, el carcinoma oral de células escamosas se clasifica en los siguientes tres grados:

#### Bien diferenciado

Son similares histológicamente al epitelio pavimentoso malpighiano, las células tumorales conservan la capacidad de fabricar queratina, formando “perlas epiteliales” (Fig. 10) dentro de unos límites bien definidos, crecimiento desordenado, pérdida de polaridad, con desarrollo de disqueratosis, las mitosis son moderadas y hay escasas atipias celulares, frecuentemente aparece un infiltrado peritumoral.. <sup>10,11, 48</sup>

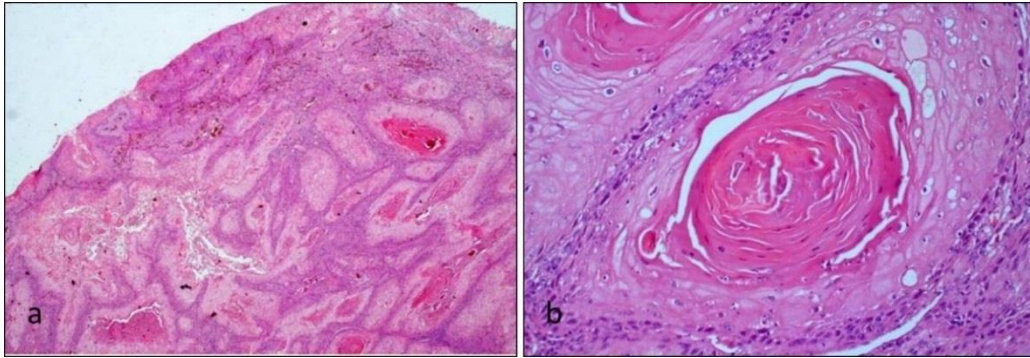


Figura 10. Imagen a: Lengua, carcinoma de células escamosas convencional, bien diferenciado, patrón de crecimiento lobulillar, tinción HE, b: Perla paraqueratósica epitelial, tinción HE.<sup>48</sup>

### Moderadamente diferenciado

El número de mitosis aumenta y la queratinización celular va disminuyendo de forma aislada. El infiltrado tumoral va disminuyendo, el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, a pesar de su desviación de la normalidad.<sup>10,11</sup>

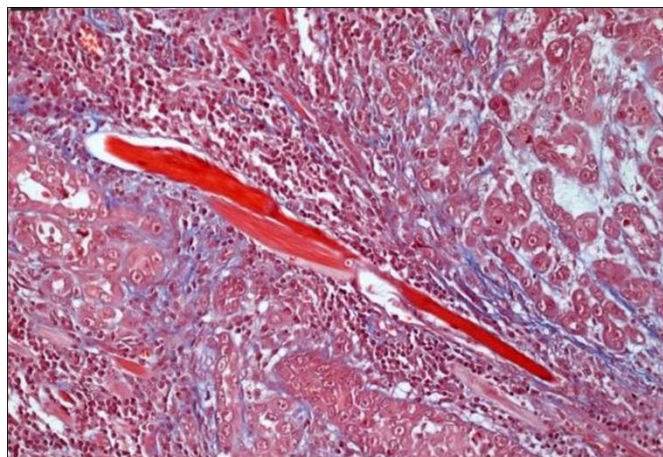


Figura 11. Carcinoma de células escamosas de lengua con puntuación moderada de Brandwein-Gensler (con patrón de invasión grado 2, estroma linfoide, profundamente invasivo en la propia musculatura de la lengua), tinción tricrómica de Masson.<sup>48</sup>

### Poco diferenciado

Desaparece la actividad queratoblástica, los clones celulares pierden su semejanza con las células de las que derivan y se rompe la adhesión intercelular facilitando la metástasis, muestran una significativa falta de patrón estructural normal (Fig. 12) y de cohesión de las células y presentan



anomalías celulares extensas, las células tumorales presentan una atipia marcada, mitosis frecuente y atípica.<sup>10,11,48</sup>

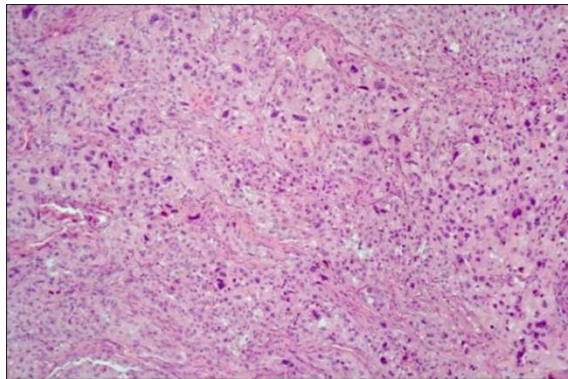


Figura 12. Carcinoma de células escamosas de lengua convencional poco diferenciado, células neoplásicas que presentan atipia marcada, mitosis frecuente y atípica, tinción HE,<sup>48</sup>

Los carcinoma de células planas del labio inferior tienden a ser bien diferenciados, los que se presentan en los bordes laterales de la lengua suelen ser moderadamente diferenciados y los que afectan a la región amigdalina tienen a ser poco diferenciados.<sup>11</sup> También hay que considerar que en el carcinoma oral de células escamosas bien diferenciado se observan proliferaciones neoplásicas de estirpe epitelial compuesta por células poligonales que forman perlas de queratina, los moderadamente diferenciados se caracterizan por una formación de islas de células con pleomorfismo celular y reforzamiento de la membrana basal, y el escasamente diferenciado predominó la atipia celular.<sup>36</sup>

#### 4.3.- Diagnóstico

##### 4.3.1-Historia clínica

Para establecer el diagnóstico del carcinoma oral de células escamosas se necesita conocer ciertos parámetros o características de los siguientes datos:

Edad, género, alcoholismo (si/no y cantidad consumida al día), tabaquismo (si/no cantidad de consumo en la semana), enfermedades de transmisión sexual, ocupación, enfermedades sistémicas, uso de prótesis,

antecedentes heredofamiliares, uso de prótesis dental (si/no), lesiones bucales previas.<sup>7</sup>

#### 4.3.2. Exploración intraoral del paciente

Se inspeccionará y se palpará la zona labial interna y de la mucosa yugal, posteriormente se pasará a la encía vestibular y palatina, tanto adherida como libre, en el maxilar y la mandíbula.

Para la inspección y exploración de la lengua se empezará por el dorso, se le comenta al paciente que protruya, y para la zona ventral se le pide al paciente que lleve la punta de la lengua hacia el paladar.

Para explorar los bordes laterales de la lengua, el paciente deberá protruir la lengua y nos ayudaremos de una gasa estéril tirando suavemente hacia los lados para inspeccionar y palpar la zona. Y para finalizar se realiza la inspección y palpación de zona de paladar duro, paladar blando y orofaringe.<sup>49</sup>

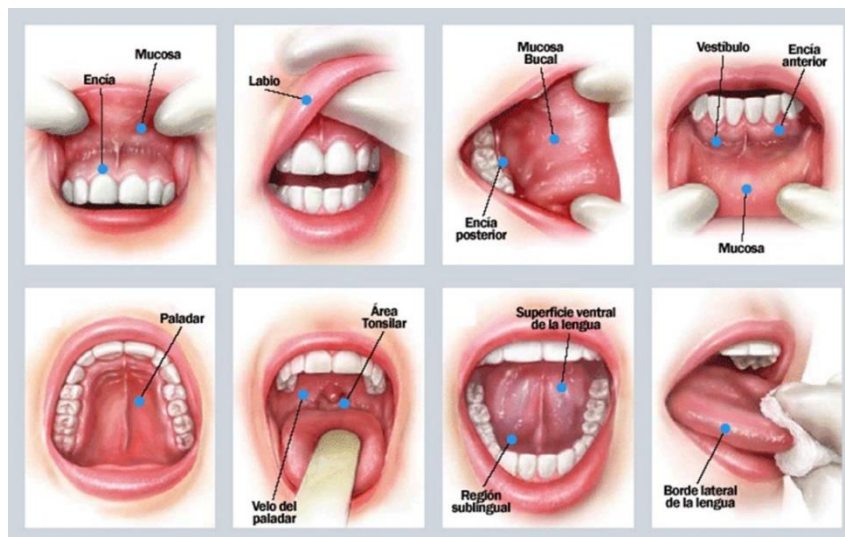


Figura 13. Pasos para la exploración intraoral del paciente.<sup>50</sup>

### 4.3.3 Exploración extraoral del paciente

El examen físico debe incluir inspección visual y palpación de todas las superficies mucosas, bimanual palpación del suelo de la boca, y evaluación clínica del cuello para afectación de los ganglios linfáticos.<sup>2</sup> Inspeccionar y palpar labio y zona del bermellón labial.<sup>49</sup>



Figura 14. Exploración extraoral. Palpación bimanual. <sup>14</sup>

## 4.4 Auxiliares de diagnóstico

### 4.4.1 Biopsia

La biopsia consiste en la obtención de alguna muestra que contenga una parte de tejido de un organismo vivo, mediante un procedimiento quirúrgico para su examen en microscopio. Permite alcanzar un diagnóstico definitivo de numerosas patologías, es de gran utilidad para determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión. La indicación se basa en la historia clínica completa, y se realizará cuando la lesión lleve más de 2 semanas en boca que no muestre una tendencia a cicatrizar.<sup>14,49</sup> La muestra se toma de la zona más sospechosa, evitando la zona necrótica o áreas muy ulceradas. Las características morfológicas de la lesión deben ser recogidas minuciosamente siendo aconsejable su representación en un diagrama topográfico estándar y el registro fotográfico de la misma. En pacientes con agrandamiento de ganglios, donde la lesión surgió de la cavidad oral, la biopsia es siempre tomada del sitio principal y no del ganglio linfático.<sup>2</sup>

En una lesión, se consideran signos indicativos de malignidad: la presencia de induración o de fijación a los tejidos subyacentes, los cambios en la apariencia de los desórdenes potencialmente malignos anteriormente

diagnosticados (aparición de áreas eritematosas o erosivas, márgenes exofíticos o elevados, superficie granular, etc.), el crecimiento rápido o que una lesión asintomática empiece a producir molestias, parestesias o dolor.

-Existen dos tipos de biopsias

### *Biopsia incisional*

Consiste en la toma de una muestra representativa de la lesión y el tejido adyacente normal definitivo antes del tratamiento. Es considerada la técnica de elección para el diagnóstico de las lesiones sospechosas de malignidad. También se recomienda en las lesiones precancerosas extensas (tamaño superior a 1-2 cm). Su efectividad se da gracias a la toma de una muestra representativa de la lesión. Así en las lesiones ulceradas deben evitarse las áreas de necrosis, ya que suelen ser datos inespecíficos. Debe proporcionar una cantidad suficiente de tejido que permita el estudio histológico, suficientemente profunda para poder abarcar la totalidad del epitelio y la submucosa (Fig. 15).

La toma de muestra se realiza con el bisturí convencional mediante incisiones en forma de eclipse con eliminación en cuña del tejido. La incisión ha de practicarse en un margen de la lesión, debiendo incluir tejido adyacente sano. No se debe emplear ni electrocirugía, ni cirugía láser.

En las lesiones extensas es necesario elegir el área a biopsiar en función al aspecto clínico. Se elegirán márgenes, áreas eritroplásicas, eritro-leucoplásicas, induradas, engrosadas o sintomáticas. Realizar varias tomas procedentes de distintos sitios permitirá un diagnóstico más preciso, diferenciando las muestras en frascos separados e indicando su procedencia.<sup>14</sup>

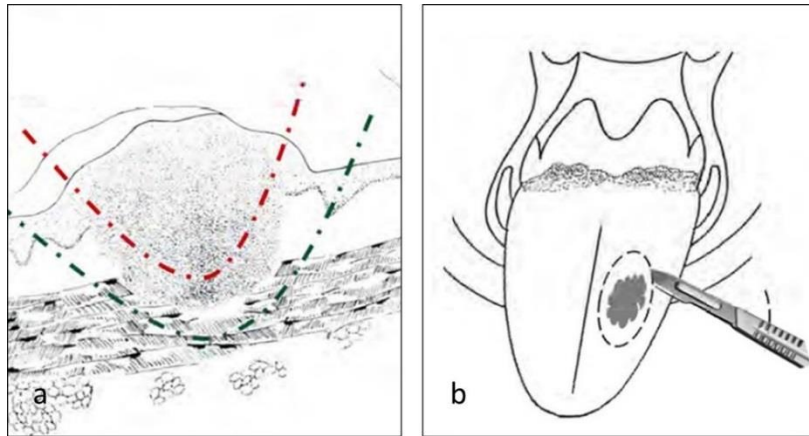


Figura 15. Imagen a: Línea verde corte correcto de la biopsia en el tejido, línea roja corte incorrecto y b: Biopsia incisional, elipsoidal en cuña. <sup>14</sup>

### *Biopsia excisional*

Estaría reservada para desórdenes potencialmente malignos de pequeño tamaño (generalmente menores de 1 cm) en los que es posible su extirpación completa con un margen de tejido sano de 2-3 mm, alrededor de toda la lesión que consiste en la extirpación quirúrgica completa de la lesión, siendo su finalidad diagnóstica y terapéutica. <sup>14,51</sup>

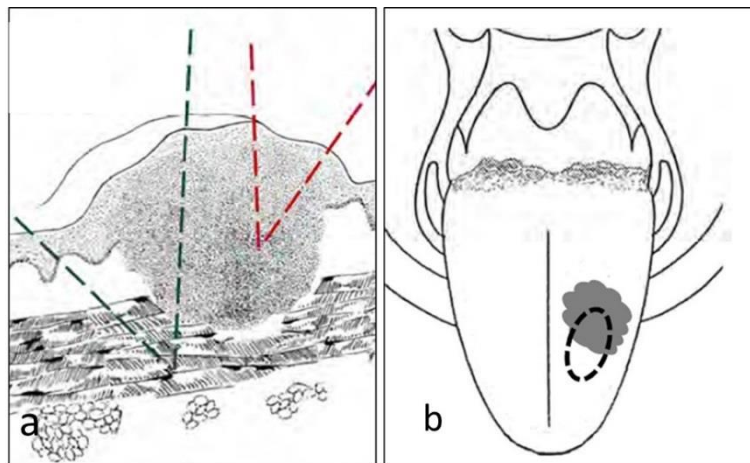


Figura 16. Imagen a: Contorno verde, corte correcto para la biopsia excisional, contorno rojo corte incorrecto, b: Biopsia excisional elipsoidal. <sup>14</sup>

## Estadíaje TNM

Es un sistema el cual describe la extensión, a nivel anatómico, del tumor primario así como si ha afectado a nivel de los nódulos linfáticos y si ha producido metástasis a distancia. Es muy importante el uso de este sistema de estadíaje para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.<sup>49</sup>

Descripción del tamaño del tumor primario

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm de tamaño menor
T2	Tumor entre 2-4 cm
T3	Tumor mayor a 4 cm
T4	Tumor invade otras estructuras como: el hueso cortical, seno maxilar, piel, músculo pterigoideo

-N (estado de los ganglios linfáticos regionales)

N	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay evidencia de tumor primario
N1	Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral de 3 cm o menor
N2	Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral entre 3-6 cm de tamaño, metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales no mayores de 6 cm o metástasis a nivel de nódulos linfáticos bilaterales no mayor de 6 cm
N3	Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm

M (Metástasis a distancia)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Tabla 2 modificada. Estadíaje TNM de tumores de cavidad oral "Patel Sg, Shah JP, striving for uniformity among diversity. Ca Cáncer J Clin 2005<sup>49</sup>

#### 4.5.-Tratamiento

El tratamiento específico del carcinoma oral de células escamosas también tiene que ver con los distintos sitios de la cavidad bucal (lengua, piso de boca, trígono retromolar, paladar, labio, mandíbula, cuello).

El tipo de cirugía dependerá de si los nódulos cervicales están afectados o no. Si no lo están, bastará con extirpar toda la lesión con márgenes de seguridad, además de los ganglios cervicales. Si por el contrario, éstos si están afectados se procede a realizar una cirugía radical estándar, extirpando el músculo esternocleidomastoideo, milohioideo, nervio IX, glándula submaxilar, venas yugulares, sistema linfático cervical y polo inferior de parótida e incluso estructuras óseas vecinas si el tumor es muy grande. El tratamiento para el cáncer oral compromete sobre todo la función del habla, llevando a una reducida inteligibilidad. Cuanto más grande es el tumor, más comprometido estará el habla.

La radioterapia por sí misma ha demostrado ser suficiente para tratar un carcinoma, se debe utilizar de manera posquirúrgica, sobre todo si la pieza quirúrgica presenta ciertas características como: márgenes positivos, invasión perineural o perivascular, invasión a tejido óseo, múltiples primarios, o diseminación extravascular. La dosis de la radioterapia va a depender de la localización y tipo de tumor, además de si la radiación va a ser usada de forma única o en combinación con otras modalidades. Normalmente, las dosis de radiación en un paciente con cáncer de cabeza y cuello llegan hasta 50-70 Gy, en un periodo de 5 a 7 semanas, una vez al día, 5 días a la semana. Una de las nuevas técnicas es añadir cisplatino en el tratamiento de la radioterapia para ver si puede mejorar los resultados en el tratamiento y de esta manera aumentar la supervivencia. Pero la radioterapia tiene también complicaciones graves que afectan a estructuras orales como glándulas salivales, hueso, dentición y mucosa oral, entre otros, provocando en el paciente consecuencias clínicas como mucositis, xerostomía, osteorradionecrosis y caries por radiación. Pero no en todos

los casos se puede usar esta terapia, y es que cuando el hueso está afectado, o haya pérdida importante de tejido o necesite una gran escisión quirúrgica, está totalmente contraindicado utilizar esta técnica. Con el uso de esta técnica hay que considerar que en algunos casos puede producir una pequeña mucositis en la zona donde se aplica la radiación, pero este inconveniente suele desaparecer entre 1-1,5 meses.<sup>49</sup>

La quimioterapia para el carcinoma oral de células escamosas es a base de cisplatino y 5-fluorouracil, funcionando principalmente como paliativo, y su uso es principalmente en neoplasias no resecables en combinación con radioterapia. Para mejores resultados fue la combinación de cirugía-radioterapia-quimioterapia.<sup>7,49</sup>

#### 4.6.-Prevención

Tres de cada cuatro cánceres orales pueden ser prevenidos eliminando el consumo de tabaco y alcohol. El consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo de padecer cáncer.

Las revisiones periódicas con el cirujano dentista son esenciales, por lo menos anuales, pero sobre todo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo ya mencionados. Aunque las lesiones precancerosas orales son relativamente infrecuentes, es importante tomar en cuenta, la rapidez por la cual se transforman en malignas.

Thomas Yu aconseja que para aumentar la supervivencia se necesita hacer programas de educación pública para fomentar que los pacientes eviten comportamientos de riesgo.<sup>49</sup>

Se recomienda, que al localizar ulceraciones, agrandamientos con cambio de coloración, dolor, ardor o dificultad para mover la lengua se debe acudir de manera inmediatamente al odontólogo.<sup>3</sup>



#### 4.7.-Pronóstico

Los pacientes de cáncer oral tienen muchas posibilidades de padecer otro cáncer, que puede darse de 5 a 10 años desde el primero. En muchos países, los valores de supervivencia para el cáncer de lengua, cavidad oral y orofaringe son 50% mientras que, para el cáncer de labio, la supervivencia es del 90%. La supervivencia está directamente relacionada con el estadio en el que se diagnostique el tumor, así como a la prevención y al diagnóstico temprano.

Pacientes que han padecido cáncer oral, tienen un 15% de posibilidades de padecer un segundo tumor primario, por lo que es muy importante que en cada revisión se les realice un completo examen de cabeza y cuello, incluyendo, la laringe. El control de los factores de riesgo tras ser tratados de cáncer oral, es de vital importancia, ya que se ha visto que aquellos pacientes que continúan fumando después del tratamiento, tienen de dos a seis veces más posibilidades de desarrollar un segundo tumor en el tracto aerodigestivo, que aquellos que cesan el hábito.<sup>49</sup>

Muchos pacientes con cáncer oral que han sido tratados con éxito deben de hacer frente, tras el tratamiento, a las devastadoras consecuencias. Los problemas en la calidad de vida son especialmente importantes en este grupo de pacientes, ya que pueden desembocar en una depresión o en un déficit nutricional. Es por ello, que estos pacientes deben ser controlados de una manera multidisciplinar y coordinada por un equipo formado por profesionales de la salud como cirujano maxilofacial, oncólogo, dentista general, patólogo general, prostodoncista maxilofacial, enfermera, higienista dental, nutricionista, logopeda, entre otros, para ayudarle y mejorar su situación.

El pronóstico para cáncer oral depende del estadio de la enfermedad, del tamaño de la tumoración, de la afectación de las cadenas ganglionares y de las metástasis a distancia.<sup>49</sup>

## 5.-REALIZACIÓN DE UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN EL CONSULTORIO DENTAL

La detección temprana del carcinoma oral de células escamosas es de suma importancia, ya que se puede tratar mejor en su etapa más temprana. Se ha demostrado que la mortalidad de los pacientes se reduce considerablemente cuando se maneja en la etapa inicial. Del mismo modo, es importante detectar y controlar las lesiones potencialmente malignas, ya que se puede prevenir su progresión, al hacer tinción vital se reduce la tasa de mortalidad en un 32% en individuos de alto riesgo.<sup>52</sup>

### 5.1 Método de tinción

#### 5.1.1 Azul de toluidina

Es un colorante acidófilo y metacromático, su característica principal es que tiñe selectivamente a los componentes ácidos de los tejidos, como los sulfatos, carboxilatos y radicales fosfatos, principalmente los incorporados en el DNA y RNA de las células. Por esta razón se utiliza para hacer tinciones "in vivo", la prueba se basa en que las células displásicas y anaplásicas contienen cuantitativamente mayor cantidad de ácidos nucleicos, y por lo tanto retienen la tinción.

La composición de la solución es azul de toluidina (1 g), ácido acético (10 ml), alcohol al 100% (4.19 ml), agua destilada (86 ml.).

La técnica de estudio consiste en aplicar el ácido acético al 1% durante 30 segundos, después se aplica azul de toluidina al 1 ó 2% (dependiendo si se realiza una aplicación tópica) durante 1 minuto, y finalmente se vuelve a aplicar ácido acético al 1 % durante 30 segundos. Una tinción es considerada positiva si se obtiene una coloración azul oscuro, tanto si se tiñe la totalidad de la lesión como si sólo se tiñe una parte de esta (Fig. 17b). Para una valoración correcta de cualquier prueba diagnóstica se toman en cuenta varios parámetros: sensibilidad, especificidad, y prevalencia de la enfermedad.<sup>53</sup>

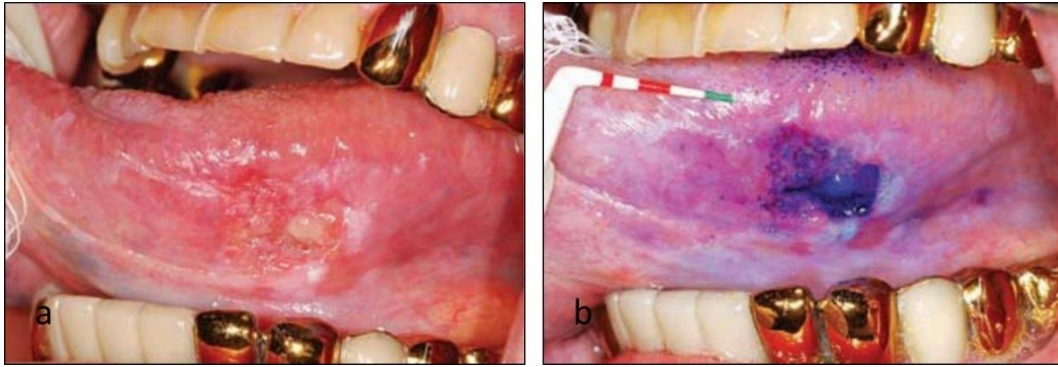


Figura 17. Imagen a: Vista clínica del borde lateral izquierdo de la lengua, leucoplasia no homogénea bajo luz blanca. b: La misma lesión teñida con azul de toluidina mostrando positividad de colorante con intensidad variable de la tinción. <sup>54</sup>

### 5.1.2 Tinción de Lugol

Es una tinción utilizada por su afinidad por el glucógeno de las células epiteliales, esto da como resultado una tinción de color verde-marrón. La técnica se basa en que las células contengan más glucógeno retendrán la tinción, y aquellas con menor contenido no la retendrán. Las células epiteliales normales contienen gran cantidad de glucógeno, las células carcinomatosas contienen muy poco glucógeno, no solo en las líneas celulares más superficiales sino en la profundidad, y por tanto la reacción de yoduro de Lugol no se producirá o será muy tenue, lo cual nos dará una zona no teñida tras la aplicación de la solución (Fig. 18) la cual se compone de lo siguiente: yoduro de Lugol (2 g), yoduro de potasio (4 g), agua destilada (100 ml.) La técnica consiste en aplicar ácido acético al 1% durante 20 segundos, después se aplica la solución de Lugol al 2% durante 20 segundos y finalmente se vuelve a aplicar ácido acético al 1% durante 20 segundos. Epstein y cols. Lo proponen como técnica de despistaje del cáncer bucal y describen una sensibilidad del 87% y una especificidad del 84%.<sup>53</sup>

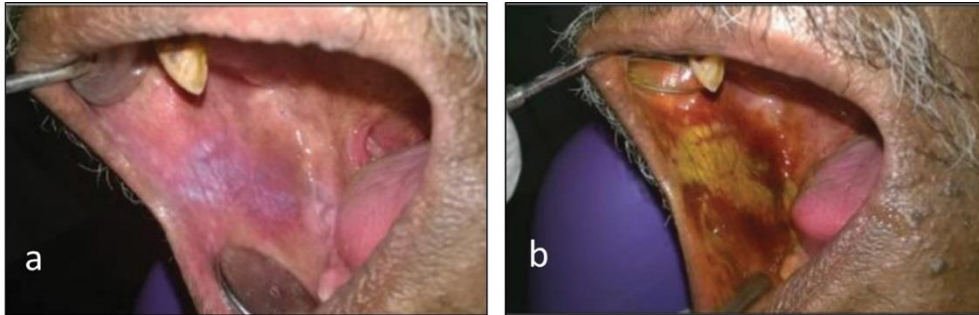


Figura 18. Imagen a: Lesión presente en la mucosa yugal de lado derecho. b: La lesión se tiñe con solución de Lugol, los márgenes parecen estar bien definidos.<sup>55</sup>

El azul de toluidina es útil por su elevada sensibilidad, pero tiene una especificidad baja debido a que llegar dar falsos positivos. Por el contrario, el Lugol tiene mayor especificidad y una menor sensibilidad. Por lo tanto, el uso de ambas tinciones parece que mejora los resultados y que debilita los defectos de cada técnica considerada por separado. Se realiza primero la tinción con yoduro de Lugol, y después de que se limpia la lesión sospechosa se aplica el azul de toluidina. El objetivo de este procedimiento se basa en que de esta manera se consigue un aumento de la especificidad y reducir el número de falsos positivos. Ambas pruebas de tinción cumplen los criterios exigidos a una prueba de cribaje: aceptabilidad (son sencillas, económicas, rápidas de realizar y no son molestas para el paciente) y validez.<sup>53</sup>

### 5.1.3 Azul de metileno

Es una solución con una estructura química similar y exhibe propiedades fisicoquímicas parecidas al azul de toluidina por su característica acidófila. La solución de enjuague tiene 1% de azul de metileno, 1% de malaquita, 0.5% de eosina, glicerol y dimetilsulfóxido. Esta solución puede penetrar en las células con un aumento anormal de ácido nucleico, lo que da como resultado una captación diferente entre las células normales y las displásicas/ malignas. Su uso es para detectar lesiones orales malignas o potencialmente malignas.<sup>52</sup> Es más barato que el azul de toluidina, por lo que podría tener interés como elemento adicional de diagnóstico en zonas geográficas con pocos recursos y elevada incidencia de cáncer oral. La

tinción debe completarse siempre con el correspondiente seguimiento clínico de la lesión y en caso necesario es imprescindible la confirmación de la malignidad mediante biopsia.<sup>56</sup>

El procedimiento requiere un cepillado dental de 5 minutos antes de la prueba, enjuagar la boca durante 20 seg. con la botella B que contiene: glicerol, dimetilsulfóxido, 1% de ácido láctico y agua purificada; para eliminar restos de comida y exceso de saliva. El área a tratar se seca suavemente con gasas y con un pulverizador de aire eléctrico para evitar que se contamine, se realizan gárgaras con el enjuague de metileno al 1%. (con 1% de malaquita, 0.5% de eosina) durante 20 seg. y luego expectorar. Posteriormente se realiza de nuevo un enjuague con la botella B durante 20 seg. para eliminar el exceso (Fig 19b).<sup>55</sup>

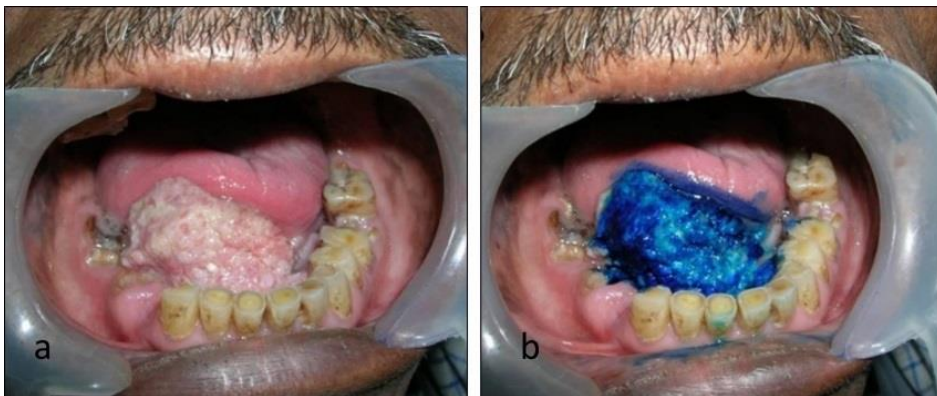


Figura 19. Imagen a: Crecimiento en piso de boca, con márgenes indurados. b: El azul de metileno muestra una tinción profunda, de carcinoma oral de células escamosas.<sup>57</sup>

#### 5.1.4 Rosa de bengala

Es una tinción que se utiliza para detectar carcinoma oral de células escamosas. Es más prometedor en la detección de una displasia en casos precancerosos ya que es capaz de interactuar con la capa del epitelio de la mucosa, permitiendo la profundización de la tinción (Fig. 20a).<sup>58</sup>

El procedimiento es el siguiente: el paciente se enjuaga con agua destilada un minuto, posteriormente se coloca con un algodón la solución de rosa de bengala sobre la zona a estudiar durante dos minutos, para finalizar el paciente volverá a enjuagarse con agua destilada por espacio de un minuto.

Tras eliminar este último se procede a valorar la lesión mediante la comparación con una escala cromática, que va del rosa pálido hasta el granate, a mayor coloración, mayor probabilidad de lesión neoplásica que debería ser biopsiada. <sup>59</sup>

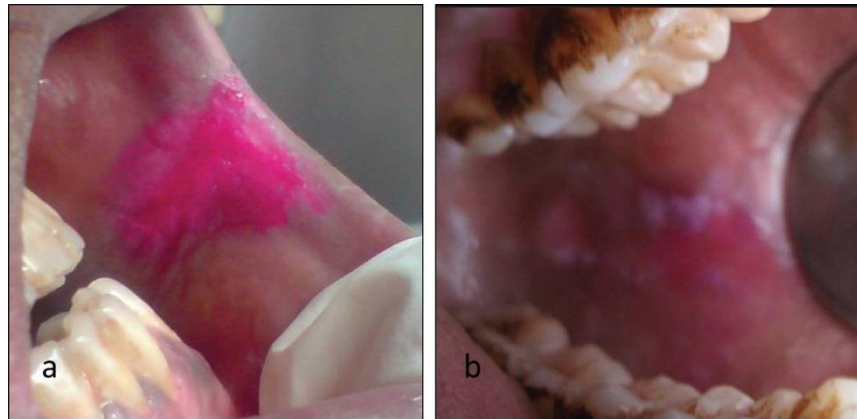


Figura 20. Imagen a: Tinción intensa positiva con Rosa de Bengala de leucoplasia no homogénea en uno de los pacientes del estudio. b: Tinción negativa con Rosa de Bengala de leucoplasia homogénea en uno de los pacientes del estudio. <sup>58</sup>

## 5.2 Métodos diagnósticos basados en luz

La técnica de quimioluminiscencia se basa en el fenómeno de reflectancia, en el que se mide la proporción de luz que una superficie es capaz de reflejar; y es capaz de detectar los cambios metabólicos y estructurales en los tejidos de la mucosa debido a las diferentes propiedades de absorción y de reflectancia. <sup>14</sup>

La luz fluorescente es absorbida de forma distinta por el tejido epitelial sano o el anormal, se trata de someter la zona sospechosa a la iluminación directa mediante un foco de luz fluorescente y establecer el nivel de reflexión. En el tejido sano la absorción es completa (no refleja, no se ilumina o queda "oscura"), mientras que el tejido anormal, refleja la luz en forma de mancha blanca o de otras tonalidades.

Para este procedimiento existe se utiliza una luz de la marca Velscope, en donde la luz fluorescente, se emplea una serie de filtros ópticos, que

facilitan diferenciar los tejidos sanos, con una actividad metabólica que podría ser considerada como "normal" que aparece con un color verde manzana brillante, y el tejido probablemente maligno, con una tonalidad y aspecto oscuro (Fig.21b). Se estima su eficacia como procedimiento de rutina de uso en la consulta odontológica.<sup>56</sup>

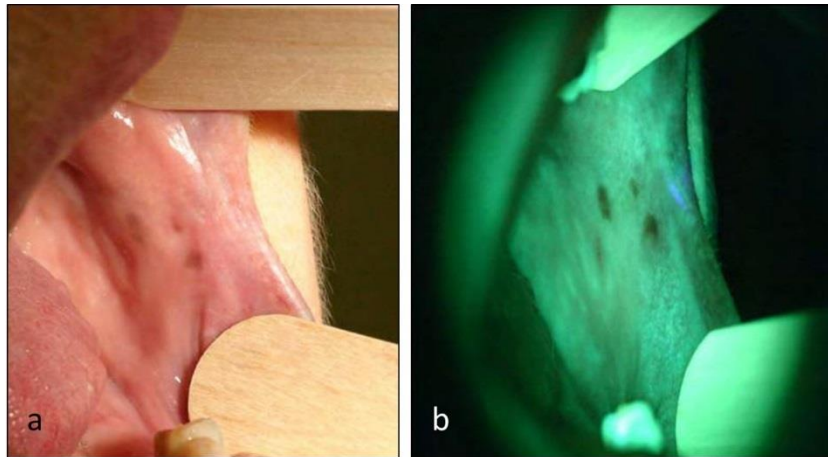


Figura 21. Protocolo de autofluorescencia. Imagen a: Visualización de las lesiones, examen oral convencional. b: Examen oral velscope.<sup>14</sup>

El método Vizi Lite, que como el anterior, se encuentra en algunas consultas odontológicas especialmente en USA, es también un método basado en la luz fluorescente. El procedimiento inicial, se procede al aclarado de la boca con solución de ácido acético al 1% durante 1 minuto y expectorar. A continuación, se activa la cápsula de quimioluminiscencia y se prepara el sistema retractor (ViziLiteR). Después de romper el vial y agitar la cápsula para mezclar los contenidos, se observa el reflejo de la luz de fluorescencia resultante, en unas condiciones de luz ambiente escasa, a fin de facilitar la visión de las posibles zonas sospechosas.

Actualmente se ha introducido una mejora, llamado ViziLite plus conjugando Vizi Lite, con un método de coloración adyuvante con azul de toluidina metacromático (Tblue 630). Este método mixto, combina la fluorescencia con la tinción por colorante y se revela como más útil que el precedente en la observación de la lesión sospechosa. Después del uso de la luz de fluorescencia se observa bajo luz normal, la coloración alcanzada después de la tinción con el colorante (Fig. 22). En el caso que se detecte tejido anormal se practica la correspondiente consulta anatomopatológica.

56

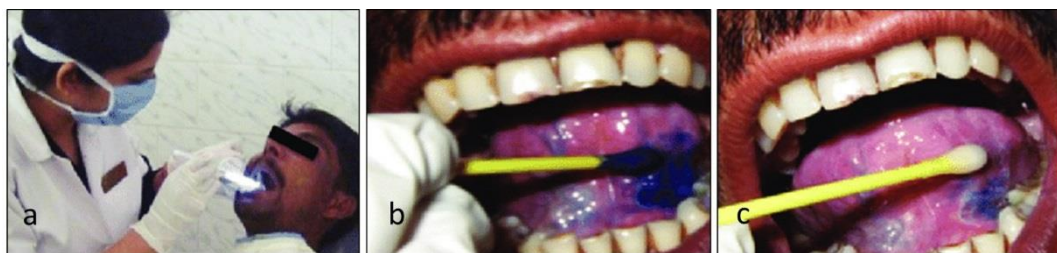


Figura 22. Uso de Vizilite como método de detección del cáncer oral. Imagen a: examen de la cavidad bucal del paciente con Vizilite, b: aplicación de tinción de azul de toluidina con isopo de algodón, c: eliminación de la retención mecánica de tinte con ácido acético al 1%.<sup>60</sup>

### 5.3 Citología exfoliativa

Método conocido como OralCDx y es una herramienta para el diagnóstico de lesiones premalignas o malignas que se usa desde el 2000.<sup>61</sup> Es un procedimiento por el cual se procede a la toma de la muestra con un cepillo particular, este permite penetrar en el espesor de la mucosa y recoge el material representativo de las lesiones. Ha sido diseñado para extraer células, desde la capa superficial a la basal del epitelio, y así es como permite la detección de aquellas lesiones anómalas.<sup>62</sup> Procedimiento indoloro en donde el grado de hemorragia producido por la toma de muestra es mínimo, no es necesario el uso de anestesia. La muestra obtenida es depositada en un portaobjetos y posteriormente se remite al laboratorio para la fijación y aplicación de la tinción correspondiente, se analiza microscópicamente la morfología de los distintos componentes de las células, el tamaño, bordes de los núcleos, relación núcleo/citoplasma,



queratinización y cromatismo para valorar si existe la presencia de células anormales.<sup>56, 63</sup>

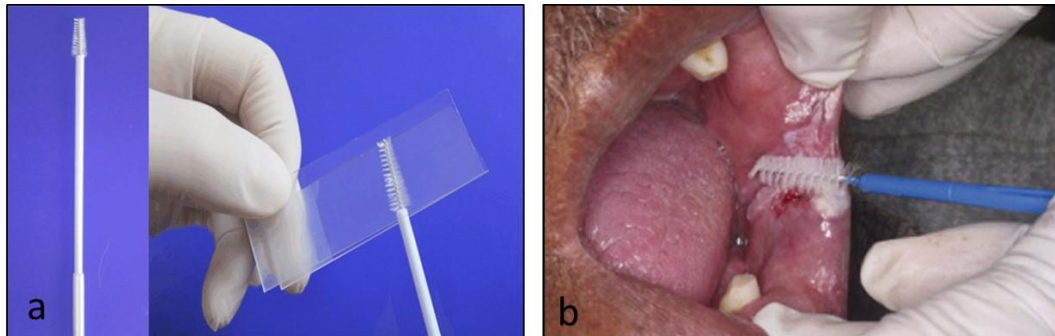


Figura 23. Imagen a: Cytobrush para realizar la citología exfoliativa, y laminillas para la colocación de la muestra.<sup>64</sup> b:Frotis obtenido de un trastorno potencialmente maligno utilizando un cytobrush..<sup>65</sup>

#### 5.4 Biomarcadores Salivales

La saliva se ha utilizado como medio de investigación ya que está en contacto directo con la mucosa oral, la descamación de las células y sus productos pueden ser detectados, lo que hace posible estudiar marcadores tumorales en pacientes con carcinoma oral de células escamosas. El método de recolección es seguro, indoloro y no traumático.<sup>66</sup> El objetivo es obtener un perfil molecular para ayudar al diagnóstico, previsión de la agresividad tumoral y el pronóstico.<sup>14</sup>

Un biomarcador es una característica que es medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacéuticas a una intervención terapéutica. Se refiere a una sola especie molecular que está presente en las muestras de un sujeto con una determinada enfermedad.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de cáncer oral se realiza en estadios avanzados, se hace imprescindible el estudio de biomarcadores que se

expresen en estadios iniciales de la enfermedad para que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz, en donde se encuentran los siguientes:<sup>66</sup>

### *Marcadores de crecimiento tumoral*

-Telomerasa: Célula que se encuentra normalmente en el desarrollo del feto, en adultos no está presente ya que la enzima no está siendo expresada, sin embargo, en algunas células cancerosas la función de la telomerasa evita el acortamiento de los cromosomas y es necesario reactivar al gen que la codifica.

En el COCE la telomerasa se expresó en el 75% de los tejidos tumorales relacionada con el pronóstico, así que la actividad de la telomerasa es de potencial valor diagnóstico.

### -Endotelina-1

Pertenece a la familia de endotelinas, potentes vasoconstrictores que participan en la biología vascular, en la inflamación, cicatrización de las heridas y en la carcinogénesis. En el cáncer oral se expresan niveles elevados, y esto se asocia a un alto grado de agresividad, invasión y metástasis en los ganglios linfáticos.

### -Ciclina D

Las ciclinas son una familia de proteínas involucradas en la regulación y en la división del ciclo celular. La amplificación y sobreexpresión de la ciclina D1 se considera importante en el desarrollo de diversos tipos de cáncer oral, se correlaciona con la progresión celular de la proliferación tumoral, la metástasis y los pobres pronósticos.

### -Ki-67

Es una proteína expresada en las células durante las fases activas del ciclo celular, empleada para medir el crecimiento de los tejidos normales y en

las neoplasias malignas. Altos índices observados en la saliva de los pacientes con COCE estaban correlacionados con la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico.

#### -Galectinas

Proteínas que juegan un rol fundamental en procesos relacionados a la regulación de la respuesta inmune, crecimiento celular, producción de citoquinas y regulación de la muerte celular programada. La intensa inmunexpresión de galectinas 1,3 y 7 participan en la progresión del tumor en el COCE.

#### *Marcadores de supresión tumoral*

#### -p53

En su forma defectuosa podría permitir que las células proliferen dando como resultado una neoplasia. Normalmente se encuentra mutada en los carcinomas orales de células escamosas, estas mutaciones pueden servir como biomarcadores específicos.

#### *Marcadores de invasión tumoral*

#### -Metaloproteinasas de matriz

Metaloproteinasas encargadas de degradar el colágeno tipo IV, elastina y fibronectina. Son altamente expresadas en las células del estroma que rodean la frontera de invasión en metástasis de tumores y sus niveles se elevan en el endotelio del tumor. Están involucrados en la metástasis y se asocian a los estadios finales de la lesión, no pueden ser consideradas biomarcadores de diagnóstico precoz del cáncer.

-Proteína de unión calcio S100p

Proteínas encargadas en la regulación de diversos procesos celulares, como la progresión del ciclo celular y la diferenciación celular. Cuando la proteína está alterada a diferencia de sus niveles normales, responde a diferentes estadios de la progresión tumoral, relacionándola con la metástasis.

### *Marcadores enzimáticos*

-La lactato deshidrogenasa

Es una enzima detectable en el citoplasma de casi todas las células del ser humano, que se convierte extracelular después de la muerte celular. Su presencia extracelular está relacionada con la necrosis celular y lesión tisular. Cuando se encuentra elevada es asociada al cáncer oral a un pronóstico desfavorable y la recurrencia de las lesiones.

### *Marcadores intracelulares*

-Cyfra 21-1

Componente de la proteína del citoesqueleto, es una citoqueratina de tipo ácido. Su liberación se produce en las células durante la etapa intermedia de la apoptosis, como consecuencia de la activación de las caspasas y el consecuente aumento extracelular. En saliva es un valor clínico potencial para la detección del cáncer oral, así como la predicción de la recurrencia del tumor. <sup>66</sup>

## 6.CONCLUSIONES

Por último, el carcinoma oral de células escamosas puede tener un excelente pronóstico si el cirujano dentista tiene más en cuenta los factores de riesgo que implican el desarrollo de la enfermedad, desde los malos hábitos de los pacientes, hasta su estado general de salud y la serie de eventos que suceden a nivel celular, para determinar cómo evoluciona y el por qué. Tener en cuenta los aspectos clínicos para realizar un apropiado diagnóstico y tratamiento, pero sobre todo darle un peso mayor al diagnóstico precoz para que de esta manera se pueda hacer un adecuado seguimiento de la enfermedad o incluso prevenirla, con un buen empleo de la anamnesis y de la exploración oral, así tal cual, realizar los métodos de diagnóstico temprano, para corroborar o descartar que el paciente pueda tener la enfermedad, la utilización de tinciones es económica y bien empleada, evita el uso de primera instancia de la biopsia, pero en dado caso de que se confirme la lesión maligna hasta ese punto se utilizará, el uso de luminiscencia puede llegar a ser escasa en los consultorios por su inversión, pero a futuro es un método que debería ser indispensable en la clínica dental para el bienestar de los pacientes, la citología exfoliativa que es un método rápido e indoloro para el paciente que también es muy aceptable y finalmente los biomarcadores salivales, que solo se necesita de la saliva del paciente para relacionar si se está dando la enfermedad y así evitar la invasión a otras zonas y en muchos casos salvar la vida del paciente.

## 7. Bibliografía:

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Robbins y Cotran patología estructural y funcional. Barcelona: Elsevier; 2010.
2. Barnes L, Zurich. U-S, Pathologie. D, Pathology. IA of, Organization. WH, Cancer. IA for R on. Pathology and genetics of head and neck tumours. In Lyon: IARC Press; 2007.
3. de la Fuente Hernández J, Muñoz Mújica P, Patrón Bolaños P, Ramírez Trujillo M de los Á, Rojas Mercado HJ, Acosta Torres LS. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. Salud Cienc. 2014;20:636–42.
4. Hernández JFG, Maldonado ALO, Orellana SR, Díaz RF, Velazco AE, Muñoz GGM. Factores pronóstico en cáncer de boca. Acta Médica Grup Ángeles. 2010;8(2):88–94.
5. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol. 2005;21(6):287–95.
6. García San Juan C, Salas Rodríguez M, Gil Milá J. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. Medisur. 2018;16(1):63–75.
7. Meza García G, Muñoz Ibarra JJ, Páez Valencia C, Cruz Legorreta B, Aldape Barrios B. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México: Experiencia de cinco años. Av Odontoestomatol. 2009;25(1):19–28.
8. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 2021 Feb 14]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
9. Rodríguez M, Rodríguez C, Arias M, Gil M, García G. Actualización sobre el virus del papiloma humano como factor etiopatogénico y pronóstico en el carcinoma oral de células escamosas. RCOE. 2012;17(2):105–10.
10. García-García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontoestomatol. 2009;25(5):239–48.

11. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilofacial contemporánea. Madrid: Elsevier; 2008.
12. Kajatt EA. TABACO, TABAQUISMO & OTROS. Disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_legales/NUEVA\\_Resoluciones\\_Jefaturales/2014/2015/19112015\\_TabacoVocabloOrigen%20historia.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_legales/NUEVA_Resoluciones_Jefaturales/2014/2015/19112015_TabacoVocabloOrigen%20historia.pdf) .
13. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev Cubana Estomatol. 2016;53(3):128–45.
14. Lopez Jornet P, Seoane Lestón JM. Cáncer Oral Para Dentistas [Internet]. 2019. 198p. Disponible: [https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-del-consejo/publicaciones-del-consejo/librosdelconsejo/item/download/1584\\_203e92e4ef3ebc736c9fa7e2f601e755.html](https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-del-consejo/publicaciones-del-consejo/librosdelconsejo/item/download/1584_203e92e4ef3ebc736c9fa7e2f601e755.html)
15. Figuero Ruiz E, Carretero Peláez M, Cerero Lapiedra R, Esparza Gómez G, Moreno López LA. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. Med Oral, Patol Oral y Cirugía Bucal (Ed impresa). 2004;9(1):14–23.
16. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. Head Neck Oncol. 2011;3(1):1–12.
17. Martínez Martínez A, Baldiris Ávila R, Díaz Caballero A. Infección por papiloma virus humano y carcinoma escamocelular bucal: diversas técnicas moleculares para detectar su presencia. Av Odontoestomatol. 2014;30(2):69–78.
18. Tomás Barberán F. Los polifenoles de los alimentos y la salud. 2003 Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/18042>
19. Mungarro-Cornejo GA, Muñiz-Trevizo KE, García-Calderón AG, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, Cuevas-González JC, et al. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. Cienc en la Front. 2020;16(1).

20. Díaz F, Rivarola E, Parra V. Queilitis actínica tratada con imiquimod 5%. *Rev Médica Univ.* 2015;11(1).
21. Perez PM, Lopez LMM. Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatología Rev Mex.* 2013;57(2):118–27.
22. González-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Ávila I. Bases moleculares de la cancerización de cavidad oral. *Av Odontoestomatol.* 2008;24(1):55–60.
23. Sabater Recolons M, Viñals Iglesias H, Caballero Herrera R. Cáncer Oral: Oncogenes y virus como posibles factores. *Av en Odontoestomatol* 1999, vol 15, num 4, p 215-222. 1999;
24. De Vicente JC, Esteban I, Germanà A, Vega JA. Expresión de las proteínas de los proto-oncogenes ErbB-3 y ErbB-4 en el carcinoma oral de células escamosas: estudio piloto. *Med Oral.* 2003;8:374–81.
25. Chacón DR, Chacón AR. Cáncer epidermoide de lengua. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica.* 2016;73(620):601–9.
26. Gallegos-Villanueva MJ, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Cancerización de campo: revisión del concepto. *Av Odontoestomatol.* 2007;23(1):35–44.
27. Ponce JG, Correnti M, Rivera H, Ávila M, Lares H, Mattar D, et al. Evaluación de oncógenes y moléculas de proliferación celular en carcinoma escamoso de cavidad oral. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(2):63–70.
28. Santos García A, Abad Hernández M, Fonseca Sánchez E, Cruz Hernández JJ, Bullón Sopelana A. Expresión proteica de P53 y proliferación celular en leucoplasias orales. *Med Oral, Patol Oral y Cirugía Bucal (Ed impresa).* 2005;10(1):1–8.
29. Shahnava SA, Regezi JA, Bradley G, Dube ID, Jordan RCK. p53 gene mutations in sequential oral epithelial dysplasias and squamous cell carcinomas. *J Pathol A J Pathol Soc Gt Britain Irel.* 2000;190(4):417–22.
30. Warnakulasuriya K, Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral



- lesions. *J oral Pathol Med*. 1992;21(9):404–8.
31. Rodríguez-Cruz M, del Prado M, Salcedo M. Perspectivas en la genómica del retinoblastoma: Implicaciones del gen supresor de tumor RB1. *Rev Investig clínica*. 2005;57(4):572–81.
  32. Pavelic ZP, Lasmar M, Pavelic LJ, Sorensen C, Stambrook PJ, Zimmermann N, et al. Absence of Retinoblastoma gene product in human primary oral cavity carcinoma. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol*. 1996;32(5):347–51.
  33. Balzano L, Diez N. Mecanismos asociados a la agresividad tumoral y su empleo para diagnosticar este fenómeno. *RET Rev Estud Transdiscipl*. 2010;2(1):77–86.
  34. Loro LL, Vintermyr OK, Johannessen AC. Cell death regulation in oral squamous cell carcinoma: methodological considerations and clinical significance. *J oral Pathol Med*. 2003;32(3):125–38.
  35. Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell [Internet]. [citado 2021 Feb 14]. Disponible en: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(11)00127-9)
  36. Jacinto-Alemán LF, Leyva-Huerta ER, Portilla-Robertson J, Ramírez-Martínez CM, Trejo-Remigio DA, Legorreta-Villegas I. Análisis de microdensidad vascular y factores de crecimiento en carcinoma oral de células escamosas. *Rev la Asoc Dent Mex*. 2021;77(6):287–94.
  37. Martínez-Ezquerro JD, Herrera LA. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología*. 2006;1(1):83–96.
  38. Ascani G, Balercia P, Messi M, Lupi L, Goteri G, Filosa A, et al. Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25(1):13.
  39. Hasina R, Lingen MW. Angiogenesis in oral cancer. *J Dent Educ*. 2001;65(11):1282–90.
  40. Centeno A, Daniello C, Campana R, Orozco MA. Tumores malignos de boca. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010;38(6):221–8.
  41. Avila CAH, Avila PH, Zamorro MTL. Carcinoma epidermoide de

- lengua. *Atalaya Médica Turol*. 2014;(5):46–51.
42. Salud EMDAUGC, Condado-Campiña B, SAS EPJO. Carcinoma escamoso en suelo de la boca Publicado el: 22/07/2020 11: 29: 12.
  43. Carmona Fernández E, Pérez Hernández A, Velázquez Martínez A, Giniebra Rodríguez M del C. Reconstrucción de labio inferior. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2017;21(2):127–34.
  44. Leonardi N, Gilligan GM, Panico RL. Carcinoma Oral de Células Escamosas Asociado con la Exposición al Arsénico: Una Serie de Casos de Argentina. *Int J Odontostomatol*. 2020;14(4):596–601.
  45. Oreamuno YVB. Carcinoma de células escamosas basaloide en paladar: Reporte de caso. *Odovtos-International J Dent Sci*. 2018;19(3):17–25.
  46. Boza Y V, Dds O, Rica UDC, Rica C. Carcinoma oral de células escamosas:Reporte de caso y revisión de literatura. *Odovtos - Int J Dent Sci*. 2016;18(1E):61–7.
  47. Lamura A, Finol HJ, Garriga EA, Tinoco PJ, Salazar N, Bello B. Carcinoma espinocelular de antro y reborde maxilar: tratamiento quirúrgico, estudio histopatológico y ultraestructural. Reporte de un caso. *Acta Odontológica Venez*. 2001;39(3):79–84.
  48. CIUCĂ FIION, MARASESCU P-C, MATEI M, FLORESCU A-M, MARGARITESCU C, Petrescu SMS, et al. Epidemiological and histopathological aspects of tongue squamous cell carcinomas-retrospective study. *Curr Heal Sci J*. 2018;44(3):211.
  49. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol [Internet]*. 2015 Jul 1 [citado 2007 Feb 6];31(4):247–59. Disponible en:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  50. BEDINI I. Cáncer oral - Tratamientos médicos - Tratamientos Médicos - Cirugía de Cabeza y Cuello [Internet]. [citado 2021 Mar 29]. Disponible:<http://www.cirurgiadecabezaycuello.com.ar/contenidos/20>

16/01/28/Editorial\_2776.php

51. Seoane JM, González-Mosquera A, Velo-Noya J. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Av Odontoestomatol.* 2008;24(1):89–96.
52. Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. *Ethiop J Health Sci.* 2016 May;26(3):201–8.
53. Alaejos Algarra C, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Valoración de los métodos de tinción con azul de toluidina y lugol en el diagnóstico precoz del cancer bucal. 1996;511–7.
54. Lino CMP. La biopsia aplicada a la estomatología [Internet]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2011. Disponible: <http://www.cop.org.pe/bib/investigacionbibliografica/CESARMANUELPORCARILINO.pdf>
55. Nitya K, Amberkar VS, Nadar BG. Vital Staining-Pivotal Role in the Field of Pathology. *Ann Cytol Pathol.* 2020;5(1):58–63.
56. Barbany JR. Cáncer oral: Métodos de diagnóstico (screening) rápido en la consulta odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2008;24(1):123–8.
57. Riaz A, Shreedhar B, Kamboj M, Natarajan S. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *Springerplus.* 2013;2(1):1–7.
58. Mittal N, Palaskar S, Shankari M. Rose Bengal staining-diagnostic aid for potentially malignant and malignant disorders: a pilot study. *Indian J Dent Res.* 2012;23(5):561.
59. Jané Salas E, Jané Pallí E, Estrugo Devesa A, Roselló Llabrés X, López-López J. El diagnóstico del cáncer oral en el paciente geriátrico. *Av Odontoestomatol.* 2015;31(3):181–90.
60. Shukla A, Singh NN, Adsul S, Kumar S, Shukla D, Sood A. Comparative efficacy of chemiluminescence and toluidine blue in the detection of potentially malignant and malignant disorders of the oral cavity. *J oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2018;22(3):442.

61. Barrios BCA. El dentista general y el cáncer bucal. Rev Mex Odontol [Internet].2008;VII.Disponible:  
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=56530>
62. Almirón MS, Rosende RO, Zamudio ME, Gili MA. Valoración de la citología exfoliativa como método diagnóstico a propósito de un Carcinoma escamoso de lengua. Rev Fac Odontol Univ Nac (Cordoba). 2011;4(1):61–8.
63. Rom MG, Casariego Z, Mercado ML, Sarin Y. Carcinoma a células escamosas de lengua. In: IV Jornadas Odontológicas Internacionales-47 Aniversario de la FOR (Universidad Nacional de Rosario, 2006). 2006.
64. Mirescu Ş-C, Păiș R, Stănoiu B-P, Di Natale L, Şovrea AS. The value of exfoliative cytology in the diagnostic of oral mucosa changes in diabetes mellitus. Rom J Morphol Embryol. 2016;57(4):1222–313.
65. Shashikala R, Indira AP, Manjunath GS. Role of micronucleus in oral exfoliative cytology. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(Suppl 2):S409.
66. Anaya M. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. Av Odontoestomatol. 2013;29(6):293–302.