



Universidad Nacional Autónoma de
México



Facultad de Estudios Superiores
Zaragoza

Cirujano Dentista
Título

Aspectos clínicos e histopatológicos del carcinoma
oral de células escamosas (COCE)

Tesis
Que para obtener el título de la licenciada en
Cirujano Dentista

Presenta: Cervantes Ortiz Betsa Jazmín

Director: Mtro. Luis Francisco González Puente

Miembros del comité tutor

Asesora: Dra. Rosa Diana Hernández Palacios

Sinodales:

Mtro. Aguirre González Jorge Balduino

Mtro. Ortiz Reyes Omar

C.D. Frías Aragón Michelle Raúl

Ciudad de México, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

Introducción.....	3
Marco teórico	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Definiciones	4
2.3 Panorama epidemiológico.....	6
2.4 Factores de Riesgo	8
2.5 Desórdenes potencialmente malignos (DPM).....	14
2.6 Nomenclatura.....	19
2.7 Carcinogénesis	19
2.8 Características Clínicas	25
2.9 Diagnóstico	29
2.10 Diagnóstico diferencial	33
2.11 Auxiliares de diagnóstico	37
2.12 Histopatología	42
2.13 Tratamientos	46
2.14 Pronóstico	51
2.15 Prevención	57
3.-Planteamiento del problema	60
4.-Objetivos	61
5.-Material y métodos.....	61
6.-Conclusión	62
7.-Propuestas.....	63
8.-Referencias Bibliográficas.....	64

Introducción

A pesar de todos los avances a nivel mundial en salud, diversos métodos preventivos, diagnósticos, y terapéuticos alcanzados recientemente, el cáncer sigue siendo una patología de prioridad mundial ya que se considera un problema de salud pública y puede afectar muchas partes del cuerpo por tanto debe ser tratada de manera integral. El Carcinoma Oral de Células escamosas (COCE) es una neoplasia maligna también conocido como carcinoma epidermoide, epiteloma espinocelular o carcinoma de células planas; considerado maligno por su poder infiltrativo y tendencia temprana a metástasis, con cierta tendencia a desarrollarse sobre lesiones displásicas especialmente aquellas expuestas a diversas agresiones constantes y sobre desórdenes potencialmente malignos; de aquí el énfasis en la importancia sobre el diagnóstico temprano y la prevención.

Los tumores de la cavidad oral representan entre un 25% a 30% de todas las neoplasias de cabeza y cuello, con una incidencia aproximada de 7,7 casos por cada 100,000 habitantes. De los cuales el 95% de los casos se refiere a carcinomas de células escamosas, y el resto corresponde a carcinoma verrugoso y tumores de las glándulas salivales menores. Anteriormente se consideraban solo pacientes de edad avanzada como factor de riesgo pero actualmente se han reportado cada vez más frecuentes casos de COCE en personas menores de 40 años, diagnosticándose alrededor de 3,5 millones de personas cada año según la American Cancer Society. En México las neoplasias malignas de cabeza y cuello representan el 17.6% de la totalidad de las neoplasias malignas según reportes del Registro Histopatológico de Neoplasias en México del año 2002, lo cual radica en la importancia de este trabajo.

Por tanto es realmente importante desde la consulta diaria realizar una historia clínica completa para obtener la mayor cantidad de datos que nos lleve a un diagnóstico certero entre esto podrían estar los antecedentes familiares, patológicos, factores de riesgo, además de signos y síntomas con una adecuada exploración clínica en la que se debe reportar cualquier discrepancia y en caso de identificar alguna lesión sospechosa, se debe realizar una biopsia para una evaluación histológica certera. A pesar de que el COCE se suele encontrar en zonas asequibles su diagnóstico generalmente es a más de 12 meses de su inicio, cuando las posibilidades de curación son remotas. Por tanto en este trabajo se presenta una revisión bibliográfica sobre los aspectos clínicos, su posible etiología y de mayor relevancia en relación al cáncer oral, con la importancia del papel que desempeña el odontólogo en su detección precoz.

Marco teórico

2.1 Antecedentes

Los registros más antiguos en la literatura médica donde se reconoce el cáncer están en el papiro de Edwin Smith (Egipto 1501 a.C.) sobre lesiones ulcerosas, atribuibles actualmente a lesiones cancerosas, mientras que en el papiro de Ebers (Egipto 1500 a.C.), solo se hace mención a tumores en pecho (en varones) y que más parecen corresponder a lesiones ulceradas.⁽¹⁾

Más tarde en los escritos hipocráticos se encuentran las primeras descripciones y el origen etimológico de la palabra cáncer. En el Corpus Hippocraticum, se mencionan lesiones ulcerosas crónicas, endurecidas, con desarrollo progresivo y sin control, expandiéndose por los tejidos semejando las patas de un cangrejo, por lo que las denominó con la palabra griega “karkinos” como la palabra griega “cangrejo” que se escribe igual. El término pasó al latín como “cáncer” y se denominó así a úlceras de difícil curación (aunque no es completamente seguro que fuesen cáncer); junto a estas lesiones se describe frecuentemente la “hinchazón” (oncos), esta palabra fue utilizada en la antigüedad como denominación de edema, lo que luego en latín se traduciría como “tumor”, uno de los signos de la inflamación. Hacia mediados del siglo XIX surge a partir de esta palabra la “oncología” como el estudio de los tumores, sean malignos o no.⁽¹⁾

Por su parte los árabes asimilaron los conocimientos en medicina griega y proponen su tratamiento quirúrgico además de la cauterización con fuego y la sangría; y denominan al cangrejo y el cáncer “saratán” de donde se origina el “zaratán” que en la España renacentista será sinónimo de cáncer, aunque luego se restringe al cáncer de mama.⁽¹⁾

2.2 Definiciones

-Neoplasia: es una formación nueva, constituida por acumulación anormal de células, cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales y es incoordinado con el de estos; es decir una población celular alterada que ha dejado de reaccionar a los controles normales y a las influencias organizadoras de tejidos vecinos, (tienen una proliferación y crecimiento ingobernado).⁽²⁾

Clasificación: Benignas y Malignas.

Una neoplasia benigna es un crecimiento localizado, delimitado donde sus bordes no son infiltrativos, regularmente con una cápsula fibrosa, de forma regular y células bien diferenciadas (similares a la célula que le dio origen) y no suele recurrir después de la extirpación quirúrgica; en cambio una neoplasia maligna se caracteriza por ser un crecimiento en donde hay células anormales que se multiplican sin control, pueden invadir tejidos cercanos, sus células se pueden diseminar a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático y generalmente es recurrente.^(3,4)

-Metaplasia: es la transformación de una célula madura en otra. La irritación o inflamación crónicas pueden dar inicio a la transformación de la célula normal en una que podría tener mayor capacidad para sobrevivir en el ambiente alterado por la condición crónica. ⁽⁵⁾

-Hiperplasia: se refiere a un aumento de volumen de un tejido por el incremento en el número de sus células (parecen normales al microscopio); como una respuesta exagerada de la mucosa bucal frente a irritantes crónicos, motivo por el cual se le considera una lesión reactiva. ⁽⁶⁾

-Displasia: el término proviene del griego y significa "mala forma" o "mal modelo", y significa literalmente crecimiento desordenado, por trastornos en el crecimiento normal, proliferación, maduración y organización de las células. Son células que han tenido una alteración de su función (*figura 1*). ⁽⁷⁻⁹⁾

-Carcinoma: es un tumor maligno que se forma a partir del tejido epitelial y pertenece a un grupo de neoplasias que comparten características histológicas.

-Carcinoma Oral de Células Escamosas: es una neoplasia maligna que deriva del epitelio plano o queratinocitos pertenecientes al estrato escamoso del epitelio oral que revisten la mucosa, debido a la transformación celular es decir una displasia epitelial por mutación genética, también se le conoce como carcinoma de células escamosas, epitelioma espinocelular o carcinoma de células planas; es considerado maligno por su poder infiltrativo y tendencia temprana a metástasis. ^(10,11)

Adaptación Celular: ES UNA RESPUESTA CELULAR FRENTO A ESTIMULOS FISIOLÓGICOS O PATOLÓGICOS EXCESIVOS. MEDIANTE EL CUAL LA CELULA BUSCA MANTENER EL EQUILIBRIO.

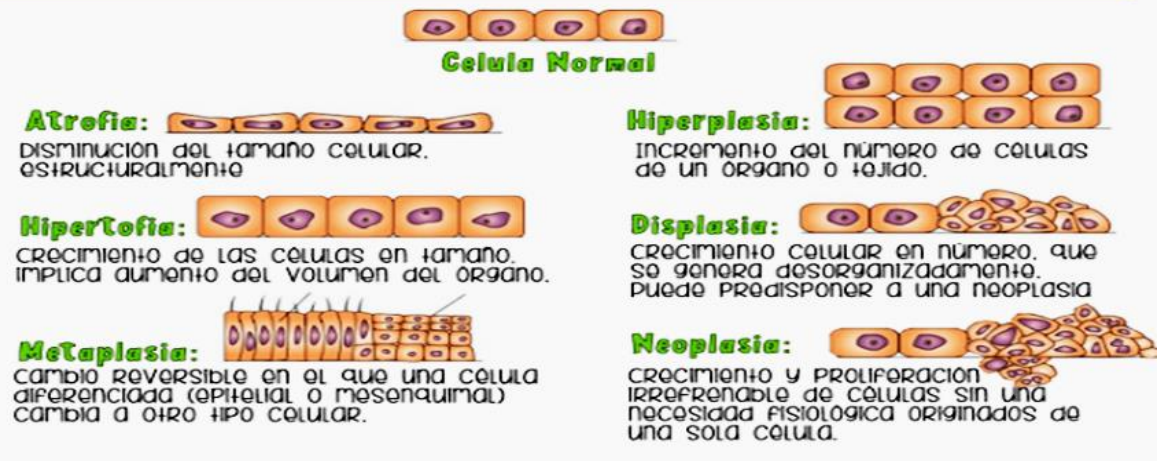


Figura 1. Adaptaciones celulares. (Tomado de Universidad Columbia del Paraguay, 2020)⁹

2.3 Panorama epidemiológico

El COCE se presenta generalmente en adultos, mayormente en hombres; con una relación hombre: mujer de 3:1; principalmente entre la quinta y séptima década de vida. Sin embargo, recientemente se ha reportado que la incidencia en personas menores de 40 años ha aumentado, en 2020 se registraron un total de 377 713 casos nuevos de cáncer de cavidad bucal y labios con 177 757 muertes a causa de estos tipos de cáncer, en todo el mundo según Globocan (figura 2).^(10,12-15)

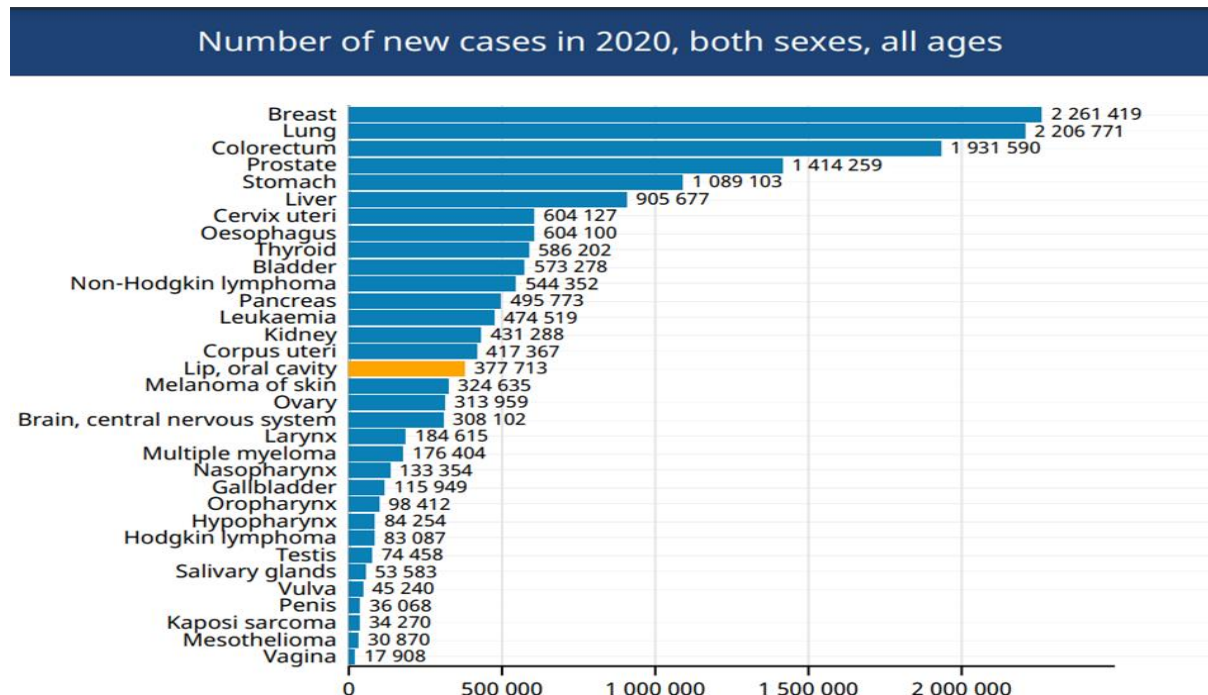


Figura 2. Número de casos nuevos de cáncer en cavidad bucal y labios en 2020, ambos sexos, todas las edades.

(Tomado de Globocan, 2020)¹⁵

Cáncer de cabeza y cuello:

De todos los tipos de cáncer, el cáncer de cabeza y cuello es el sexto cáncer más común en todo el mundo y esta es la sexta causa de muerte más frecuente en el mundo. La incidencia de este cáncer en el mundo, para el 2012, fue de 5,5 casos nuevos por 100.000 hombres y de 2,5 por cada 100.000 mujeres. La mortalidad corresponde, en hombres a 2,7 por cada 100.000 y en mujeres a 1,2 por cada 100.000.^(12,16-18)

Cáncer de cavidad bucal:

Casi la mitad de los casos de cáncer de cabeza y cuello (cerca del 40%) se diagnostican como cáncer bucal y representan el 3% de los tipos de cáncer en todo el mundo, siendo más frecuente en Asia, donde representa el cincuenta por ciento de todos los diagnósticos de cáncer.^(2,7,10,18)

El 95% de los casos de cáncer bucal se refieren a carcinomas de células escamosas, y el resto corresponde a carcinoma verrugoso y tumores de las glándulas salivales menores. Generalmente el 50 % de los tumores de la boca se localizan en la lengua y la edad promedio de los pacientes que lo padecen es de 60 años.^(3,10,12,19)

En Cuba el cáncer es la primera causa de muerte desde el año 2012 desplazando así a las afecciones cardiovasculares.⁽¹⁷⁾

En Costa Rica, la mayor tasa de incidencia de cáncer bucal se presenta en el grupo etario de 70 años y más, con 45 casos por cada 10. 000 habitantes.⁽²⁰⁾

En México, los datos han variado ampliamente con el transcurso de las décadas. En 1990 comenzó el Registro Nacional del Cáncer (RNC) y tres años después, este informó que las neoplasias malignas de la cavidad bucal se encontraban en el vigésimo segundo puesto de alteraciones malignas frecuentes, siendo el carcinoma de células escamosas (CCE) la más común. En 1994 el RNC fue sustituido por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, responsable de integrar la información procedente de los médicos especialistas en oncología y patología del país. Según el Incan en México las neoplasias malignas de cabeza y cuello representan el 17.6% de la totalidad de las neoplasias malignas según reportes del Registro Histopatológico de Neoplasias en México del año 2002 y la mayoría de los CCE de cabeza y cuello son diagnosticados en etapas clínicas tardías.

Posteriormente en 2015 se registraron a nivel nacional 1196 defunciones por cáncer en la región de labio, boca, y faringe sin especificar la estirpe histológica.^(3,16,21)

Para 2020 según Globocan en México el carcinoma oral y en labios ocupa el número 22 con 1500 casos nuevos al año y 39% defunciones el mismo año.⁽²²⁾

Aun así, es el tercer país con mayor prevalencia en América Latina, sólo antecedido por Cuba y Brasil.⁽¹³⁾

2.4 Factores de Riesgo

El COCE es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones genéticas mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos. El cáncer se puede producir por mutaciones somáticas que están presentes exclusivamente en las células tumorales o por mutaciones germinales que son mutaciones hereditarias que existen en todas las células del cuerpo. En el caso del cáncer bucal son escasas las mutaciones de la línea germinal.⁽¹⁷⁾

Las mutaciones del ADN ocurren de forma aleatoria, en especial por oxidación de radicales libres, aunque la tasa se incrementa por efecto de otros factores de riesgo, con lo que se demuestra la relación de:^(17,23)

Factores extrínsecos

-Físicos:

Como los hábitos (irritantes crónicos) y radiaciones.

-Biológicos:

Se presentan infecciones por virus, microorganismos y hormonas exógenas.

-Químicos:

Como el alquitrán y las foramidias que afectan la morfología, biología y el metabolismo celular.

-Ambientales:

Estilo de vida, lugar de residencia, acceso a servicios de salud, etc.

Factores intrínsecos:

Solo se presentan factores hormonales, nutricionales y predisposición genética como como la anemia de Fanconi, Plummer Vinson ó genodermatosis como la disqueratosis congénita.^(17,24)

Factores extrínsecos

A) Hábito tabáquico: El efecto dañino sobre la mucosa bucal se debe a que contiene alrededor de 300 sustancias 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. Otras sustancias cancerígenas como níquel, carbono-14 y polonio-210 (elementos radioactivos), incluso residuos de pesticidas se han detectado en algunos cigarrillos. Estas sustancias (carcinógenos), y la exposición al calor (constante) por la combustión del tabaco agravan las lesiones de la mucosa bucal. ⁽¹⁷⁾

Con estos estímulos el epitelio de la cavidad bucal cambia de epitelio estratificado plano no queratinizado a queratinizado, a fin de hacer frente al estímulo agresivo. A esta adaptación se le llama metaplasia. Si el hábito no es eliminado la metaplasia constituye una evolución adecuada para el desarrollo de una displasia que pudiera evolucionar a una neoplasia maligna. El riesgo de desarrollar cáncer no solo varía en función de la dosis y de la duración del consumo (que aumenta de manera significativa después de 20 años de consumo) sino también la forma de consumo y el sinergismo que este tiene con el alcohol. Si ambos factores de riesgo están combinados existen mayores posibilidades de aparición de cáncer 100 veces en las mujeres y 38 veces en los varones. Por tanto el hábito alcohol-tabaco en conjunto, masticar tabaco, el fumar cigarrillos de tabaco de manera invertida y el consumo de la nuez de betel o Areca son factores de riesgo aún mayores. ^(17,23,24)

B) Consumo de alcohol: Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol puesto que no ha sido completamente determinado, pero actúa como un factor químico irritativo local, provoca una disminución inmunitaria, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal, y es un carcinógeno que interfiere con la síntesis y reparación del ADN.

Cuando es alto el consumo de alcohol, el citocromo P450 2E1, también convierte el etanol en acetaldehído. Alrededor del 80 % de los pacientes alcohólicos fuman cigarrillos y la adicción a la nicotina es más severa en fumadores con dependencia alcohólica. El hábito de fumar incrementa la carga de acetaldehído que sigue al consumo de alcohol y las bebidas alcohólicas favorecen la activación de los procarcinógenos del tabaco, por lo que se potencia el riesgo. El riesgo aumenta de

manera notable cuando el consumo de alcohol excede los 170 ml (6 oz) de bebidas alcohólicas destiladas, 450 ml (15 oz) de vino o 1000 ml (36 oz) de cerveza/día. ^(17,23)

C) Mala higiene: la mala higiene bucal aumenta las concentraciones de etanol en la saliva, lo que incrementa el riesgo de cáncer bucal y mayormente de las personas que consumen bebidas alcohólicas con regularidad.

Las células epiteliales producen acetaldehído a partir de etanol por acción de alcohol deshidrogenasa, aunque los mayores niveles derivan de la oxidación del etanol por la microflora bucal. La conversión enzimática del etanol producido por esta microflora puede contribuir a la acumulación de mayores cantidades del intermediario cancerígeno acetaldehído. ^(3,10,17,25)

D) Irritantes crónicos

Por otro lado los hábitos de mala e inclusive inexistente higiene bucal, el uso de prótesis que no cuentan con el ajuste apropiado y dientes con mala posición o mala restauración pueden generar un trauma constante sobre las mucosas y estos irritantes o traumatismos constantes pueden originar un carcinoma bucal o favorecer la formación de lesiones premalignas y malignas. ^(3,10,17,25)

E) Nivel socioeconómico: en países y zonas con nivel socio-económico bajo la frecuencia de cáncer de la cavidad oral es mayor ya que la posibilidad de tener acceso a tratamiento temprano y adecuado es menor, lo que repercute en el control regional y en la supervivencia; asociando también la mala higiene bucal y mayor consumo de alcohol-tabaco. ⁽²⁶⁾

F) Factores dietéticos: Las deficiencias nutricionales, sobre todo de vitaminas y minerales, favorecen la aparición del cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante asociada al cáncer bucal es la anemia ferropénica ya que con el déficit de hierro se genera una depapilación de la lengua o una marcada atrofia de los epitelios, que constituyen un terreno proclive al desarrollo del carcinoma, y asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. ^(17,25)

Vitamina A: se considera que las personas con déficit de esta tienen un alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de la cavidad bucal, ya que su presencia ayuda a controlar la diferenciación celular y su deficiencia desencadena alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos químicos.

Vitamina E: por su parte incrementa la inmunidad, controla los trastornos asociados a los radicales libres, mantiene la integridad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células cancerosas y su falta puede generar daños.^(17,25)

En Italia se demostró que el consumo durante 8 años de abundantes vegetales, frutas, cereales, aceite de oliva, vino y baja ingesta de carne y productos lácteos, protege contra el cáncer bucal y faríngeo cuando se comparaba con quienes consumían menos componentes de esta dieta mediterránea. Esto indica que el déficit de los antioxidantes que se ingieren por la dieta constituye un factor predisponente al cáncer bucal. La forma de ingerir los alimentos se convierte en una acción preventiva ya que los alimentos calientes, picantes, muy condimentados o de consistencia dura pueden representar agentes agresivos de una severidad igual a los factores de riesgo antes mencionados.^(17,25)

G) Factores ambientales: las radiaciones ionizantes de fuentes naturales o terapéuticas o accidentes nucleares contribuyen al riesgo de cáncer, aunque existen pocos datos sobre el cáncer bucal específicamente a excepción del cáncer de labio es más frecuente en personas de piel blanca expuestas a los rayos solares. En personas predispuestas, el sol puede provocar queilitis exfoliativa o queratosis solar en los labios, sobre todo en el labio inferior. La mayoría de estos carcinomas se inician sobre queilitis crónicas y, dentro de ellas, la de mayor grado de malignización son las de origen actínico (radiación solar o electromagnética).

Por su parte los metales pesados como el cromo, el níquel y el arsénico son carcinógenos para los humanos; estos son contaminantes industriales y ambientales. El cromo es un potente inductor del crecimiento de tumores de la cavidad bucal en modelos animales y de células transformadas en cultivos celulares. El níquel puede inducir la transformación cancerosa en animales.⁽¹⁷⁾

H) Factores virales:

Los cánceres de origen infeccioso aún representan una causa importante de cáncer a nivel mundial, sobre todo en Latinoamérica, que podría estar relacionado con el grado de desarrollo socioeconómico de algunos países.^(27,28)

Los virus causan entre el 10 y el 15 % de los cánceres humanos. El papiloma virus humano, adquirido por contacto por bucal-genital, puede participar en la etiología de algunos cánceres bucales; sin embargo, se identifica VPH en el cáncer bucal con mucha menor frecuencia que en el cáncer orofaríngeo.^(17,22)

Su principal efecto sobre la inestabilidad genética incluye mutaciones y daño del ADN. Se ha detectado ADN del VPH en el 30-50 % de los casos de cáncer bucal. Existe una correlación inversa entre la frecuencia de infección por el VPH y la edad de los pacientes con cáncer bucal, que resulta rara por encima de los 60 años. Se cree que la infección es un evento oncogénico precoz, seguido de un largo período de latencia antes de la aparición del carcinoma de células escamosas. El VPH es un virus epiteliotropo con más de 100 genotipos, algunos de los cuales, se asocian con lesiones malignas como VPH-16 y VPH-18 y reciben el nombre de genotipos malignos, oncogénicos o de alto riesgo. Estos virus tienen una gran afinidad por los queratinocitos y se encuentran principalmente en el tracto genital, uretra, piel, laringe, mucosa traqueobronquial y bucal. La carcinogénesis viral se da por la integración del genoma del virus al genoma del hospedero, el genoma circular de ADN de VPH tiene los genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8) y los genes tardíos (L1, L2). Las propiedades transformantes de VPH se deben a E5, E6, y E7. La expresión de genes precoces de VPH como E7 dirige la entrada en el ciclo celular, lo que capacita al virus para amplificar su genoma utilizando la maquinaria replicativa del hospedero. En el caso del carcinoma escamoso celular, el mecanismo de infección del VPH es iniciada y mantenida por las oncoproteínas E6 y E7 de alto riesgo, las cuales inducen desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, produciendo inestabilidad genómica. Ambas proteínas promueven la degradación del producto de genes supresores de tumores, la E6 modifica el gen p53, mientras la E7 modifica el pRB, inhibiendo la actividad del factor de crecimiento tumoral TGF- β 2, los cuales participan en el punto de control de la fase G1 del ciclo celular. De esta forma las células son más propensas a dividirse y a producir mutaciones que causan malignidad.^(11,16,24)

El virus herpes simple y Epstein-Barr también se han asociado con la carcinogénesis. Los ácidos nucleicos de estos virus se han encontrado en el cáncer de labio, los niveles de anticuerpos al tipo 1 y 2 son más altos en pacientes con cáncer bucal y la seropositividad al virus herpes simple, junto al hábito de fumar, parece incrementar el riesgo de cáncer.^(5,17,25)

I) Factores bacterianos y micóticos:

Las infecciones bacterianas y micóticas se vinculan al surgimiento y desarrollo de los cánceres bucales por diferentes mecanismos, no del todo esclarecidos.

Las bacterias participan en la carcinogénesis bucal mediante la inducción de inflamación crónica, por las vías de señalización o por el metabolismo de sustancias potencialmente cancerígenas como acetaldehído (principalmente por gram positivas y levaduras) que causa mutaciones, daño del ADN y proliferación secundaria del epitelio. Las bacterias también secretan tóxicos celulares como actinomicina D que provoca cambios del cariotipo que llevan a la malignización. Ciertas infecciones bacterianas pueden evadir el sistema inmune o estimular la respuesta inmune que contribuye a los cambios cancerígenos mediante los efectos mutagénicos y estimulantes de las citocinas liberadas por las células inflamatorias como especies reactivas de oxígeno, interleucina-8 (IL-8), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico. Las toxinas bacterianas destruyen células o, a concentraciones reducidas, alteran los procesos celulares que controlan la proliferación, apoptosis y diferenciación. En pacientes con cáncer bucal se han aislado, de las lesiones, bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y hongos como *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. También se ha implicado un parásito intracelular, el *Mycoplasma*, en la carcinogénesis de la cavidad bucal debido probablemente a la capacidad de las células infectadas para evadir la apoptosis por inhibición de p53. Las nitrosaminas producidas por *Candida* sp. pueden activar protooncogenes específicos. *Candida* sp. también convierte eficientemente el etanol en el carcinógeno acetaldehído, lo que se ha confirmado experimentalmente, aunque no existen estudios que demuestran que el control de la candidiasis disminuya la incidencia de cáncer bucal.⁽¹⁷⁾

Factores intrínsecos

J) La inmunosupresión relacionada o no con los trastornos nutricionales también favorecen el desarrollo del cáncer debido a las dificultades del sistema inmune para eliminar las células cancerosas.

K) La herencia; el cáncer puede heredarse por mutaciones del gen autosómico dominante o por alteraciones autosómicas que se les llama en conjunto síndrome de inestabilidad cromosómica o del ADN y contribuyen a aumentar la predisposición de cáncer, como el cáncer de mama, y poliposis colónica familiar; además existen alteraciones cromosómicas sin tendencia hereditaria que en el enfermo implican

mayor susceptibilidad a desarrollar una neoplasia, por ejemplo en síndrome de Down existe un riesgo 15 veces mayor de desarrollar leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica que en sujetos sanos.⁽²⁾

L) La edad es un factor importante ya que hay mayor riesgo en personas mayores de 60 años, sin embargo se le atribuye en 10% de muertes en los niños, en estos son más frecuentes cierto tipo de cáncer como leucemia, linfoma de Hodgkin y osteosarcoma, y en los ancianos carcinoma y leucemia crónica; además se ha establecido que dos terceras partes de todos los tipos de cáncer se desarrollan en personas de edad avanzada.⁽²⁾

M) El Género: existen diferentes tipos de cáncer que tienen propensión a desarrollarse de acuerdo con el género, en mujeres por ejemplo el cáncer de tiroides y vesícula biliar que es más frecuente que en hombres; en México el cáncer más común en hombres es el de próstata, seguido de linfomas y cáncer de estómago, mientras que en mujeres es más común el cérvico uterino, carcinoma de mama y de ovario.

N) El Individuo: no todas las personas expuestas a factores de riesgo desarrollan una neoplasia, por ejemplo, entre los fumadores hay individuos que sufren cáncer y otros con el hábito no lo desarrollan.⁽²⁾

Los factores son todos importantes y están siempre en grados variables. Los principales factores de riesgo del cáncer bucal encontrados en la población son la higiene bucal deficiente en el 72.2%, el tabaquismo en el 34.7% y las prótesis desajustadas en el 20.8%; sin embargo, el 13.8% presenta restauraciones defectuosas con bordes filosos, el 8.3% sufre alcoholismo y un 2.7% de la población está sometida a constantes radiaciones solares. No se conocen aún todos los factores de riesgo y no siempre las asociaciones son de causa-efecto.^(17,29,30)

Muchos de los factores de riesgo han sido extensamente estudiados, entre ellos el consumo de tabaco y alcohol que se consideran de los más importantes; y todos estos influyen en la supervivencia de los pacientes a la enfermedad ^(12,16,19)

2.5 Desórdenes potencialmente malignos (DPM)

La relación con el cáncer en cavidad bucal de los DPM se fundamenta en que los pacientes con cáncer bucal presentan simultáneamente DPM y algunas veces comparten alteraciones histopatológicas y morfológicas. Según Laplana y Cadenas⁽³¹⁾ las principales enfermedades bucales relacionadas con el cáncer bucal

son: La leucoplasia en el 13.8%, la queilitis actínica en el 9.7%, la eritroplasia en el 6.9%, el liquen plano en el 2.7% y el lupus eritematoso discoide en un 1.3% de los pacientes.^(24,30,31)

Los DPM son (*figura 3*): leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia (*figura 14*), fibrosis oral submucosa (*figura 4*), candidiasis crónica (*figura 5 y 6*), liquen plano (*figura 7*), lupus eritematoso discoide (*figura 8 y 9*), estomatitis nicotínica o queratosis del masticador de tabaco (*figura 10*), y queilitis actínica (*figura 11*), disqueratosis congénita (*figura 12 y 13*), glositis sifilítica (*figura 14*), y lesiones palatinas asociadas a fumar al revés (*figura 15*).⁽³²⁻⁴⁴⁾

Desórdenes potencialmente malignos orales

Leucoplasia

Eritroplasia

Eritroleucoplasia

Fibrosis oral submucosa

Disqueratosis congénita

Queratosis del masticador de tabaco

Lesiones palatinas asociadas con fumar al revés

Candidiasis crónica

Liquen plano

Lupus eritematoso discoide

Glositis sifilítica

Queilitis actínica

Figura 3. Desórdenes Potencialmente Malignos, OMS 2017. (Tomado de Araya., 2018)³²



Figura 4 .Expresiones clínicas de la fibrosis submucosa oral.

Izq.-Blanqueo significativo del paladar blando y úvula encogida. Dcha.- bandas fibrosas gruesas y pigmentación marrón / negra en mucosas bucales izquierda y derecha. (Tomado de Rao *et al.* 2020)³³



Figura 5 y 6. Candidiasis crónica

Izq.- Candidiasis mucocutánea crónica. Dcha.- Candidiasis crónica hiperplásica en la zona retrocomisural. (Tomado de Wolfgang, 2010)^{34,35}.



Figura 7. Izq y Dcha. Liquen plano bilateral reticular. (Tomado de Blanco *et al.* 2008)³⁶



Figura 8 y 9. Lupus Eritematoso

Izq. Lupus eritematoso intrabucal. Dcha.- Lupus eritematoso extrabucal. (Tomado de Cuevas *et al.* 2013)^{37,38}

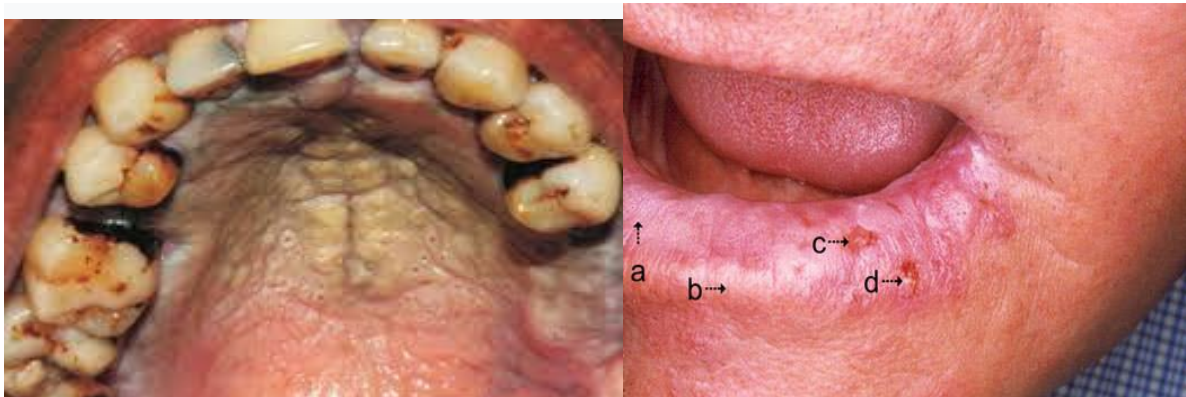


Figura 10 Izq.- Estomatitis nicotínica y melanosia del fumador. (Tomado de Gamboa *et al.* 2013)³⁹

Figura 11 Dcha.- Queilitis actínica (Tomado de Bertini *et al.* 2010)⁴⁰



Figura 12 Izq.-**Disqueratosis Congénita**. Alteraciones Ungueales (Tomado de Díaz *et al.* 2011)⁴¹

Figura 13 Dcha.-**Disqueratosis Congénita**. Leucoplaquia en la lengua (Tomado de Díaz *et al.* 2011)⁴²



Figura 14 Izq.-**Glositis Sifilitica**. (Tomado de Arando *et al.* 2018)⁴³

Figura 15 Dcha.- **Lesiones palatinas asociadas a fumar al revés**. (Tomado de Angulo *et al.* 2019)⁴⁴

En el análisis histológico de los DPM se debe analizar la presencia o no de displasia epitelial, pudiendo encontrarse cambios epiteliales sin displasia, como la hiperqueratosis, hiperplasia epitelial, atrofia epitelial o epitelio oral sin alteraciones, o alteraciones displásicas como: pleomorfismo celular y nuclear, mitosis atípicas, queratinización aislada en el estrato espinoso, pérdida de polaridad, etc. Considerando la presencia de criterios displásicos, la OMS expone dos formas para graduar la presencia de la displasia epitelial, uno es el sistema por graduación de displasia, que presenta tres categorías: leve, moderada y severa; y una nueva propuesta de manera binaria que considera solo dos estados, la displasia de bajo grado y la displasia de alto grado.⁽²⁴⁾

De los DPM el más importante a considerar puede ser la leucoplasia (*figura 16 y 17*) que es una lesión de color blanco que no se desprende al raspado. Puede aparecer en cualquier localización de la mucosa bucal y es posible clasificarla en dos grupos: homogénea y no homogénea. La homogénea se caracteriza por su superficie uniforme y delgada, aunque en ocasiones esta puede presentar ligeros surcos y ondulaciones; es poco común observar sobre infecciones por *Candida* en este grupo, ya que el patrón histológico por lo general no presenta displasia. Las no homogéneas se dividen en tres tipos: la primera es la eritroleucoplasia, (90 % de estas lesiones

corresponde a carcinomas invasivos o carcinomas in situ) se caracteriza por presentar lesiones con áreas blancas y rojas (*figura 18*); la segunda es la nodular, llamada así por las ligeras protuberancias que presenta. Ambas lesiones pueden mostrar displasia en el examen histopatológico. La tercera es la exofítica o verrugosa, descrita por su nombre, que puede evolucionar a carcinoma verrugoso y con el tiempo a carcinoma espinocelular. La probabilidad de malignización de las leucoplasias no homogéneas superan en una razón de 4:1 a las lesiones homogéneas.^(3,45,46)



Figura 16 Izq.- Leucoplasia exofítica (Tomado de Escribano *et al.* 2008)⁴⁵

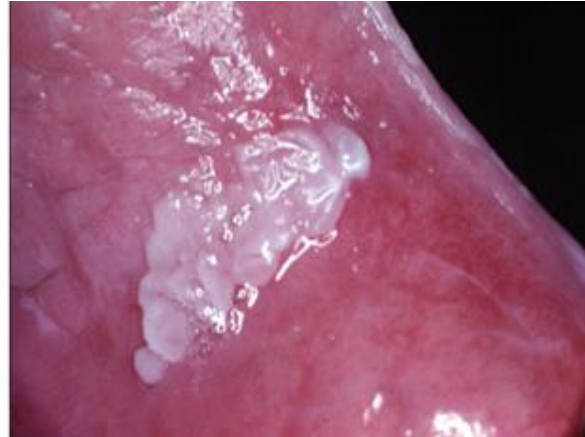


Figura 17 Dcha.- Leucoplasia homogénea (Tomado de Escribano *et al.* 2008)⁴⁶

Además, muchos casos de carcinoma epidermoide se caracterizan por presentar inicialmente eritroplaquia (*figura 19*), que es el término clínico general para un parche eritematoso. La mayor parte de las lesiones que tienen un componente de eritroplaquia se identifica como displásica o maligna. Cualquier lesión que muestre una mezcla de tonos eritematosos y blanquecinos, y un aspecto ulcerado es muy sospechosa. Además del eritema, en la eritroplasia a menudo se describe una textura similar a la del terciopelo. Las lesiones pueden tener un tono eritematoso homogéneo o una mezcla de componentes eritematosos y blanquecinos, en cuyo caso la lesión se denomina eritroleucoplasia manchada.^(5,47,48)

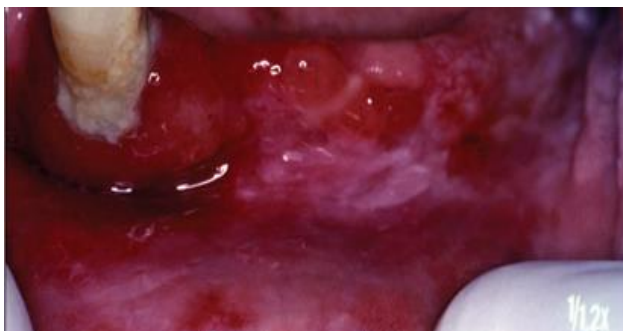


Figura 18 Izq. Eritroleucoplasia. (Tomado de Connie. 2021)⁴⁷



Figura 19 Dcha. Eritroplasia. (Tomado de Escribano *et al.* 2008)⁴⁸

2.6 Nomenclatura

Generalmente es posible identificar los tipos de tejido implicados a partir del nombre de la tumoración. Por ejemplo, los tumores que derivan del tejido epitelial se denominan carcinomas. Si el tejido epitelial es de origen glandular, se denomina adenocarcinoma. El prefijo de origen latino “adeno” hace referencia a una glándula. A una neoplasia de tejido conectivo, hueso, nervio o músculo se conoce como sarcoma. Sin embargo no todas hacen referencia directa a su nombre por tanto es importante conocer su nomenclatura (figura 20).^(5,49)

Nomenclatura de neoplasias	Benignas	Malignas
Tejido de origen		
-Epitelial		
Epidermis	Papiloma escamoso	Carcinoma epidermoide
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Melanocitos	Nevo	Melanoma
-Neural		
Vaina del nervio	Neurilemoma	Sarcoma neurolémico
Neurona	Neuroma	Neuroblastoma
Células de la glía	Glioma	Glioblastoma
-Hematopoyético		
Eritrocitos		Leucemia eritrocítica
Células plasmáticas		Mieloma múltiple
Linfocitos		Leucemia linfocítica/ Linfoma
-Conectivo		
Hueso	Osteoma	Osteosarcoma
Cartílago	Condroma	Condrosarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Vasos linfáticos	linfangioma	linfangiosarcoma
-Muscular		
Musculo liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Musculo estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma

Figura 20. Nomenclatura de neoplasias. (Tomado de De Long. 2013)⁴⁹

2.7 Carcinogénesis

Es el mecanismo por el cual se desarrolla una neoplasia maligna y se produce porque las células cancerosas proliferan sin medida, por medio de mitosis repetidas y anómalas extendiéndose más allá de los límites normales e invadiendo partes adyacentes al tejido u otros órganos. Éstas derivan de una única célula que en algún momento ha experimentado una mutación y alteró su manera normal de proliferación,

resultando en numerosas alteraciones moleculares que se producen en el ADN y en donde los protooncogenes, los genes supresores tumorales, los genes de reparación del ADN y los genes que regulan la apoptosis (necesarios para controlar el ciclo de crecimiento celular) se encuentran dañados alterando el equilibrio entre el crecimiento y la muerte celular.^(5,17,50)

En el crecimiento normal de una célula se distingue la interfase, en esta la célula crece hasta alcanzar un tamaño determinado para luego prepararse para su posterior división, y la división celular, en la que la célula se divide para formar dos células hijas (este proceso recibe el nombre de Mitosis). (figura 21).^(50,51)

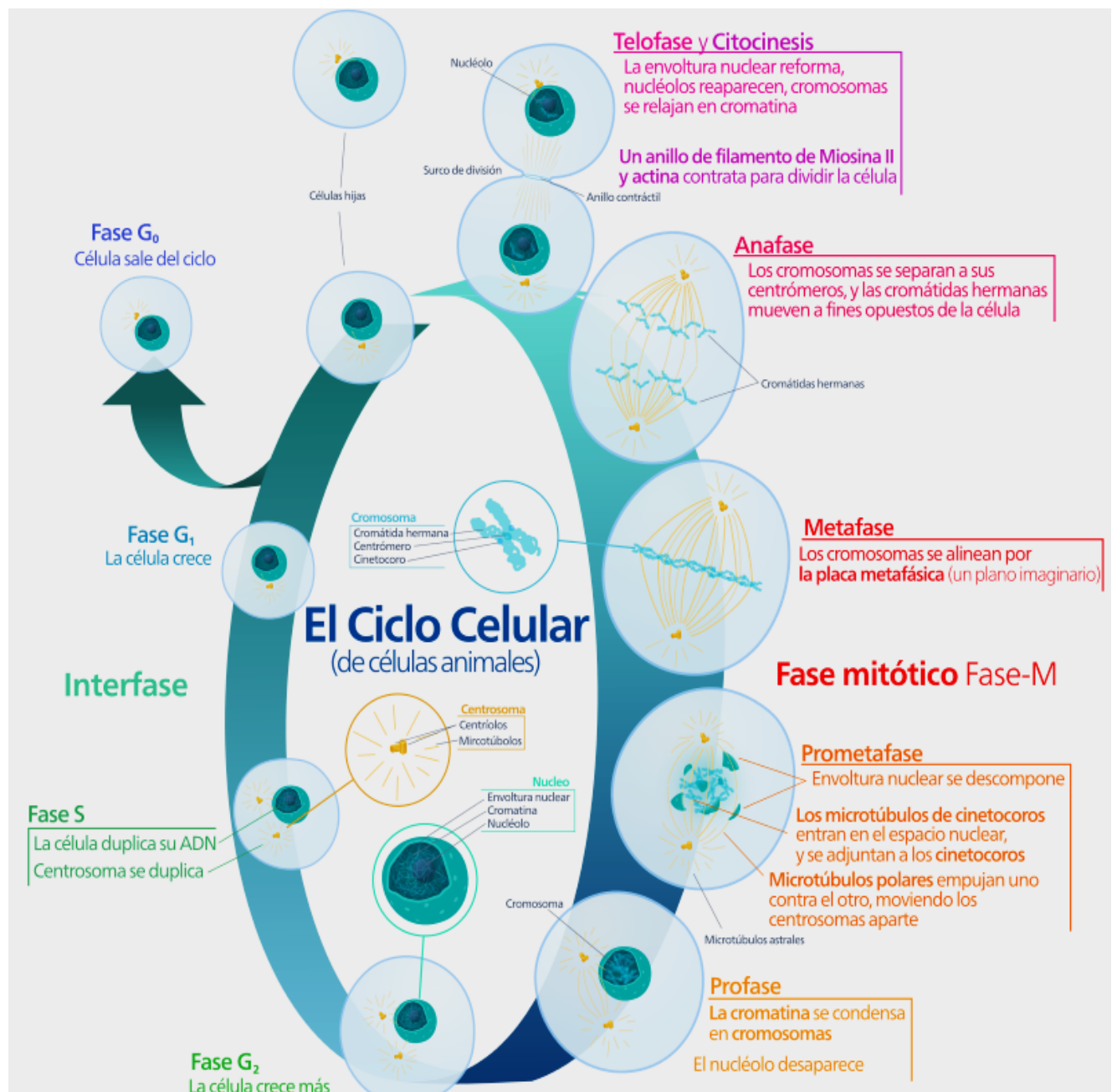


Figura 21. Ciclo Celular. Profase, Metafase, Anafase, Telofase e Interfase. (Tomado de Wikilibros. 2021)⁵¹

En estos procesos todas las alteraciones en las proteínas sumadas a los estados premalignos epiteliales crean estados celulares de hiperproliferación que favorecen la adquisición de errores oncogénicos confiriendo capacidad invasiva.⁽⁵⁰⁾

Esta mutagenicidad se adquiere cuando los genes y proteínas que detectan y reparan el ADN son inactivados dando como resultado células mutagénicas y el posible sobrecrecimiento de los descendientes mutados, ya que además la apoptosis está inactiva. La diferencia entre una célula normal y una neoplásica es la estimulación mitogénica, es decir, la proliferación celular normal depende de factores de crecimiento externos de su alrededor, mientras que las neoplásicas tienen una reducida dependencia debido a las actividades de los oncogenes que generan estimulación propia, de este modo las células tumorales generan sus propias señales mitóticas, evitan la apoptosis y tienen capacidad para invadir y metastatizar ⁽⁵⁰⁾

En la carcinogénesis podemos distinguir tres etapas principales

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

2.-La promoción tumoral se caracteriza por una expansión clonal selectiva de las células iniciantes, como resultado de la expresión alterada de los genes. Los productos de dichas células se asocian a una hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular.

3.- La progresión del tumor se producirá cuando coincidan los factores implicados en la iniciación y promoción del mismo. Parece ser que el cáncer se desarrolla de forma gradual, a partir de células ligeramente mutadas, y se caracteriza por una acumulación de alteraciones en los genes encargados de la regulación de la homeostasis celular, como los oncogenes, genes supresores de tumores y los genes reparadores de ADN.⁽¹⁷⁾

Actualmente se considera que la exposición crónica a carcinógenos puede conducir a anomalías en las células de la mucosa oral, caracterizadas por la activación de protooncogenes e inactivación genes supresores tumorales, lo que lleva a la aparición de células fenotípicamente alteradas con rápidos ciclos celulares, menor capacidad para reparar en la replicación los defectos y señalización ineficaz de la apoptosis

celular. La tasa de acumulación de anomalías aumenta logarítmicamente con el tiempo; finalmente, las células anormales adquieren un fenotipo maligno y pierden su capacidad normal para diferenciarse, teniendo un efecto local destructivo y metástasis a través de la sangre y los vasos linfáticos. ⁽⁵²⁾

Necrosis

La necrosis provoca una respuesta inflamatoria debido a que la célula se hincha provocando la rotura de la membrana celular y liberando al exterior todo su contenido.⁽¹⁷⁾

Apoptosis

La apoptosis tarda aproximadamente 30 minutos. Los fenómenos que se producen son: la rotura del citoesqueleto y los organelos, el encogimiento celular, condensación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos o las células vecinas (*figura 22*).^(17,53)

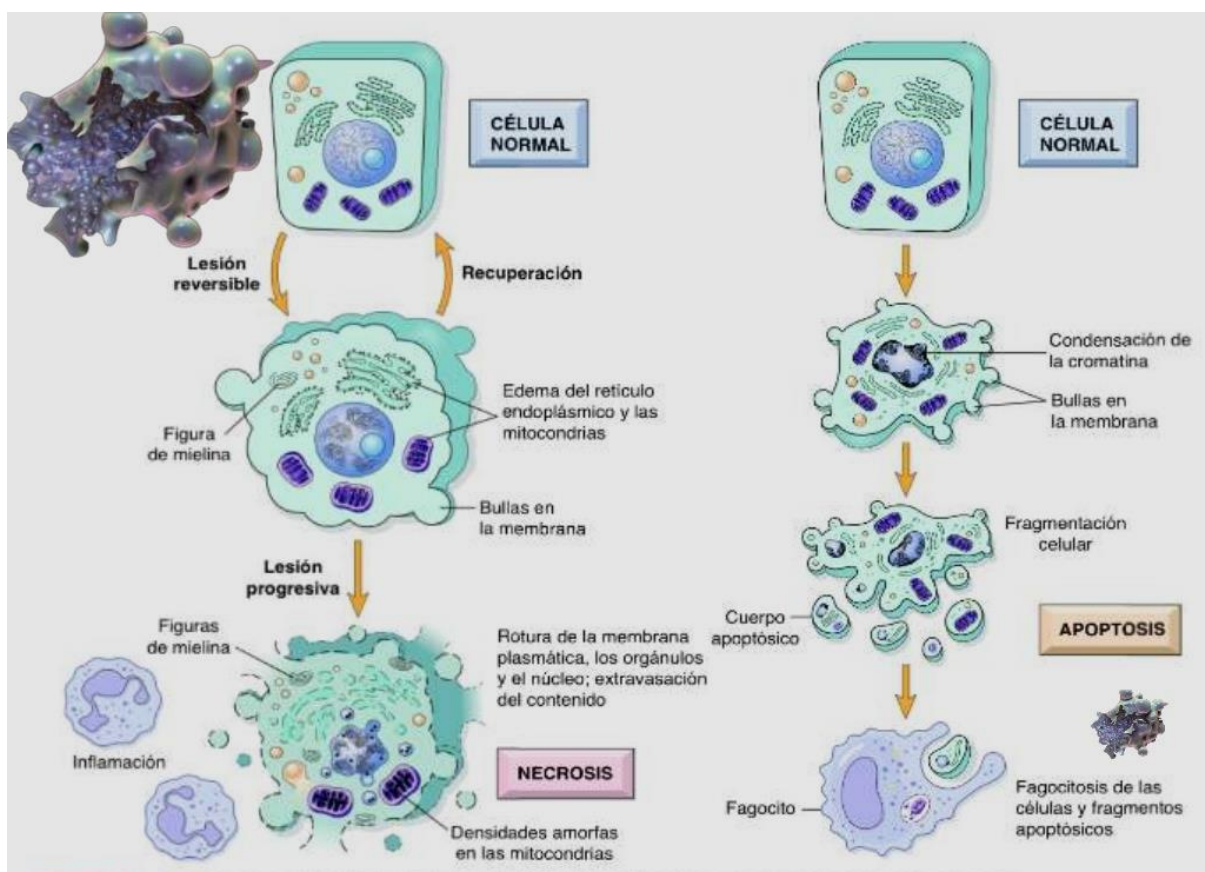


Figura 22. Apoptosis y Necrosis esquema. (Tomado de Jheny. 2016)⁵³

La apoptosis es un proceso activo, genéticamente controlado y destinado a la autoeliminación celular. Es un fenómeno imprescindible para mantener la

homeostasis, ya que el crecimiento celular mediante la proliferación celular debe ser equivalente a la degradación tisular mediante muerte celular o apoptosis.⁽¹⁷⁾

Distinguimos tres fases en el proceso apoptótico: iniciación, ejecución y degradación. La fase de iniciación es activada por una gran variedad de señales que incluyen el daño del ADN, hipoxia, falta de nutrientes, factores de crecimiento u hormonas y la activación de los receptores de la muerte. Las señales que estimulan las dos fases siguientes son menos variadas. La apoptosis es regulada por un gran número de moléculas como la familia Bcl-2, el factor de necrosis tumoral (TNF), genes supresores de tumores y oncogenes.

La apoptosis puede encontrarse exacerbada o inhibida, en ambos casos se considera una apoptosis no regulada. En el caso del desarrollo del cáncer esto se encuentra relacionado con una inhibición en la apoptosis por lo que se prolonga la vida de células que son innecesarias para el organismo y por tanto aumentan su tiempo de vida y proliferan.⁽¹⁷⁾

Angiogénesis

En las células normales los vasos sanguíneos se encuentran en un estado quiescente y las células secretan bajos niveles de inducción y altos niveles de inhibición. Mientras que en las células malignas es al contrario. Muchas moléculas que se observan en el cáncer de cabeza y cuello, son capaces de inducir angiogénesis y están directamente producidas por los queratinocitos. Muchos estudios explican que la interleuquina 8 (IL-8) tiene también un mayor efecto angiogénico.⁽⁵⁰⁾

Metástasis

Es la propagación de las células tumorales desde donde se encuentra la neoplasia primaria a los distintos órganos del cuerpo, generalmente es por medio del sistema linfático. Las células tumorales que ingresan a un vaso linfático viajan hacia los ganglios linfáticos regionales y pueden originar un tumor secundario en uno o más ganglios. Por último, estas células cancerosas entran a la sangre circulante por el drenaje venoso de los vasos linfáticos. La metástasis que tiene lugar por los vasos sanguíneos es más compleja porque las células tumorales deben invadir primero el vaso (intravasación), por lo general un capilar o una vénula, y circular por los vasos hasta hallar un sitio para adherirse al endotelio vascular (*figura 23*). Luego, las células tumorales deben moverse a través del endotelio o quebrantarlo antes de comenzar a multiplicarse en el nuevo sitio.^(5,50,54)

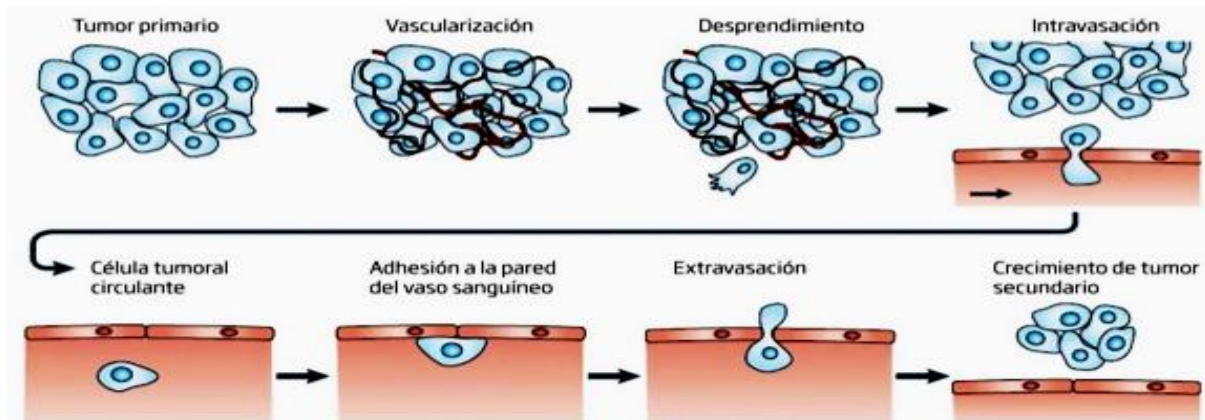


Figura 23. Invasión y metástasis. (Tomado de Baltimore. 2019)⁵⁴

Se ha observado que el número de metástasis que se desarrollan es directamente proporcional al número de células tumorales inyectadas intravascularmente, así como ser un proceso que depende de factores mecánicos y el secuestro capilar. Los tumores metastásicos de la cavidad oral son poco comunes, lo cual supone el 2% de las neoplasias malignas orales. ^(5,50)

La metástasis se puede dar de diversas maneras y hay factores que ayudan a que se propicie como:⁽⁵⁾

A) Presión mecánica: conforme los tumores crecen, pueden ejercer presión sobre las células normales del área y comprometer su provisión de nutrientes, lo que las debilita y facilita que las células cancerosas accedan a los tejidos circundantes.

B) Enzimas: las células cancerosas son capaces de sintetizar enzimas que les permiten destruir la colágena y a su vez debilitan las sustancias extracelulares que mantienen juntas las células del tejido normal, con lo que hacen factible la diseminación.

C) Falta de adherencia: las células cancerosas, principalmente de origen epitelial, no se adhieren entre sí con tanta fuerza como las células normales; por ende, se desprenden del tumor primario y se desplazan hacia los tejidos circundantes.

D) Traspasar cavidades: El proceso de diseminación tumoral al interior de las cavidades corporales se denomina “siembra” y es que las células malignas pueden desprender del tumor primario y atravesar la cavidad para crecer en algún órgano adyacente.⁽⁵⁾

2.8 Características Clínicas

El carcinoma epidermoide es una entidad patológica maligna que puede ser muy agresiva debido a la capacidad de invasión, extensión a tejidos adyacentes, metástasis linfática y a órganos distantes, y puede mostrar una gran variedad de aspectos clínicos.⁽¹⁶⁾

-Signos:

Se puede presentar en estadios tempranos como una erosión, leucoplasia, eritroplasia persistente o una pápula indolora, persistente, de textura áspera, eritematosa y descamativa, que puede ser pruriginosa. La lesión crece al tiempo que se indura, debido a su mayor crecimiento endofítico y exofítico. Posteriormente la superficie se suele ulcerar, desarrolla costra y sangra con facilidad. Los tejidos circundantes suelen observarse eritematosos e inflamados.^(5,10,20)

En etapas más avanzadas puede presentarse como masa exofítica (de textura granular o verrucosa) o endofítica, con borde irregular, indurada y de fondo sucio, una estomatitis localizada en cavidad bucal, de bordes elevados, centro ulcerado, friable y su coloración suele ser no homogénea (color rojo y blanco).^(3,10,12,20,24,55,56)

Tardíamente se convierte en una gran masa con focos necróticos, y con o sin ulceraciones e infiltración a ganglios (*figura 24-27*), o bien una úlcera profunda con una superficie vegetante irregular y bordes elevados. Estos suelen tener un infiltrado a hueso, músculo y piel (por lo que es posible que el dolor óseo sea la manifestación inicial de un tumor primario que no se originó en el hueso), propenso a la rápida diseminación hacia los ganglios linfáticos y por tanto a que genere metástasis.^(5,11,20)

Se puede presentar trismus, pérdida de peso, dislalia, adenomegalias, obstrucción en orofaringe, motilidad alterada, y movilidad dental, o pérdida de órganos dentarios.^(5,11,20)

-Síntomas:

El COCE en etapas iniciales es asintomático, posteriormente puede acompañarse de dolor local o persistente en la boca, al pasar los alimentos o de otalgia inexplicable, dolor a nivel mandibular, y dolor intenso (como expresión de infiltración profunda del tumor) ; aumentos de volumen en las mucosas o el cuello, sensación de obstrucción o ahogamiento, sangrado espontáneo o asociado a la ingesta de alimentos, parestesia, adormecimiento de la lengua o regiones orales, y cambios en la voz.^(3,10,12,21,24,55,56)

Toda lesión demanda valoración, el 40% de los carcinomas epidermoides intrabucuales tienen su comienzo en el suelo de la boca o en las superficies lateral y ventral de la lengua (*figura 28 y 29*) lo que se denomina «zona de drenaje», y comprende además, la mucosa lingual adyacente, el surco lingual y la región retromolar. El paladar (*figura 30*), y dorso de la lengua (*figura 31*) es una zona con menor riesgo, así como la presencia de esta patología en encía, hueso alveolar (*figura 32 y 33*) y mucosa yugal (*figura 34*) que suele ser menos frecuente. La orofaringe y la región amigdalina (zonas de alto riesgo) a menudo se incluyen en las estadísticas generales del cáncer de cabeza y cuello pero rara vez en las bucales (*figura 35*).^(5,10,20,23,57-68)



Figura 24 Izq. COCE Inicial extraoral, no se observaron alteraciones de contorno facial o en piel. (Tomado de Boza. 2010)⁵⁷

Figura 25 Dcha. COCE en mucosa yugal izquierda, lesión ulcerada, irregular, con induración, extendiéndose hasta la comisura, con áreas de leucoplasia y eritroplasia. (Tomado de Boza. 2010)⁵⁸



Figura 26 Izq Fístula en mejilla a los quince días del hallazgo clínico. (Tomado de Boza. 2010)⁵⁹

Figura 27 Dcha Lesión exofítica, ulceraciones, nódulos superficiales y desiguales con la presencia de necrosis. (Tomado de Boza. 2010)⁶⁰



Figura 28 y 29. Carcinoma epidermoide lingual. (Tomado de Burkhart y Mikel. 2013, 2010)^{61.62.}



Figura 30. Izq Carcinoma epidermoide Palatino. (Tomado de Burkhart. 2013)⁶³
Figura 31. Dcha Carcinoma epidermoide lingual. (Tomado de Mendez. 2010)⁶⁴

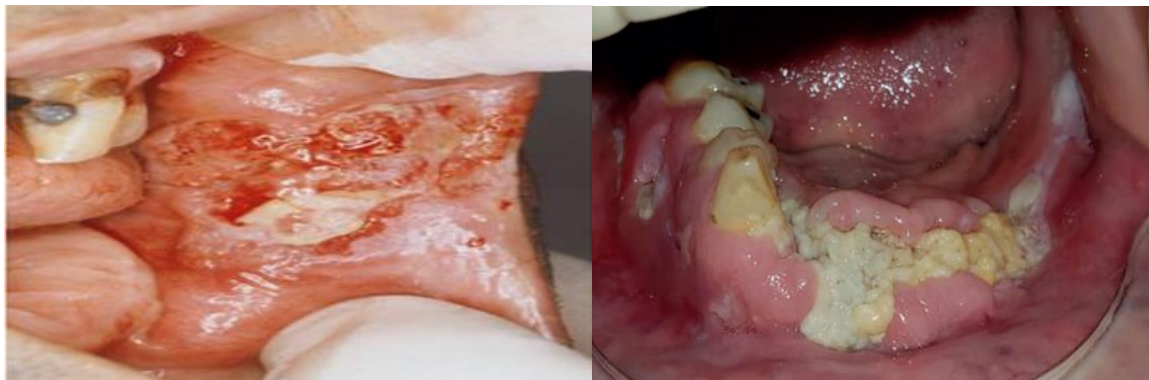


Figura 32. Izq Carcinoma epidermoide en mucosa yugal. (Tomado de Schiff. 2010)⁶⁵
Figura 33. Dcha. Carcinoma epidermoide en reborde alveolar con hueso necrótico. (Tomado de Larreta *et al.* 2010)⁶⁶



Figura 34. Izq Carcinoma epidermoide gingival. (Tomado de Burkhart. 2013)⁶⁷
Figura 35. Dcha Carcinoma epidermoide amigdalino. (Tomado de Burkhart. 2013)⁶⁸

2.8.1 Síndromes paraneoplásicos

Son las características clínicas sistémicas que no guardan una relación directa con el carcinoma epidermoide pero son manifestaciones sistémicas que pueden ser de los primeros síntomas.⁽⁵⁾

A) Fiebre de origen desconocido, inducida por la liberación de pirógenos a partir de las células tumorales e interleucinas de las células inflamatorias en la zona.⁽⁵⁾

B) Pérdida extrema de peso y anorexia son muy frecuentes en todos los pacientes con cáncer. La causa no se comprende con claridad, podría relacionarse con un incremento de la tasa metabólica que coincide en todas las afecciones malignas.⁽⁵⁾

C) Anemia esta patología es otro problema común relacionado con las afecciones malignas. Puede derivar de hemorragia crónica, desnutrición y afecciones malignas de los tejidos que constituyen la sangre.⁽⁵⁾

D) Pueden presentarse problemas neurológicos con grados diversos de disfunción motora y sensitiva, y desencadenar neuropatía periférica, debilidad, pérdida visual, convulsiones y trastornos del equilibrio.⁽⁵⁾

E) Linfadenopatía, se observa un aumento de volumen y al realizar palpación de la cadena ganglionar se identifican masas induradas y firmes; sin embargo, si la proliferación celular avanza y pasa a través de las paredes del ganglio, se palpa suave y, además, perderá movilidad. En algunos casos, se observa de manera bilateral. Normalmente la metástasis ocurre por los ganglios linfáticos cervicales.^(3,10)

2.9 Diagnóstico

El paso inicial en el examen clínico es el interrogatorio, también conocido como anamnesis, donde lo más importante es guiar las preguntas para recolectar información referente a factores de riesgo, como antecedentes familiares, hábitos alimenticios, alcoholismo, tabaquismo y toxicología. También se deben detectar la presencia de DPM, enfermedades que disminuyan la respuesta inmune como diabetes, enfermedades de transmisión sexual, etc; por lo que no se deben pasar por alto datos como la edad, la ocupación, hábitos, patologías previas y los antecedentes heredofamiliares. Posteriormente, la OMS recomienda la exploración clínica bucal convencional como el mejor método de identificación de estas lesiones en todo paciente con riesgo elevado puesto que permite obtener un diagnóstico de sospecha de lesión maligna o sospechosa, donde se debe realizar correctamente la exploración mediante la inspección y la palpación; en esta exploración se puede realizar quimioluminiscencia o evaluación con luz fluorescente; en caso que esta prueba revele tejido de sospecha debe descartarse o confirmarse la neoplasia con una biopsia. (3,26,69,70)

Exploración clínica: Esta debe ser intra y extra bucal incluyendo la inspección visual y la palpación intrabucal y de cadenas ganglionares (figura 36), debe ser sistemático de externo a interno incluyendo la cabeza y el cuello (Figura 37); se debe reportar asimetría, desviaciones en la lengua, tumoración, cambios de coloración en la mucosa con énfasis en tonalidades blancas y rojas, además de manchas névicas aparentes, cambios en la textura, presencia de úlceras y adenopatías u otras discrepancias. (3,69-71)

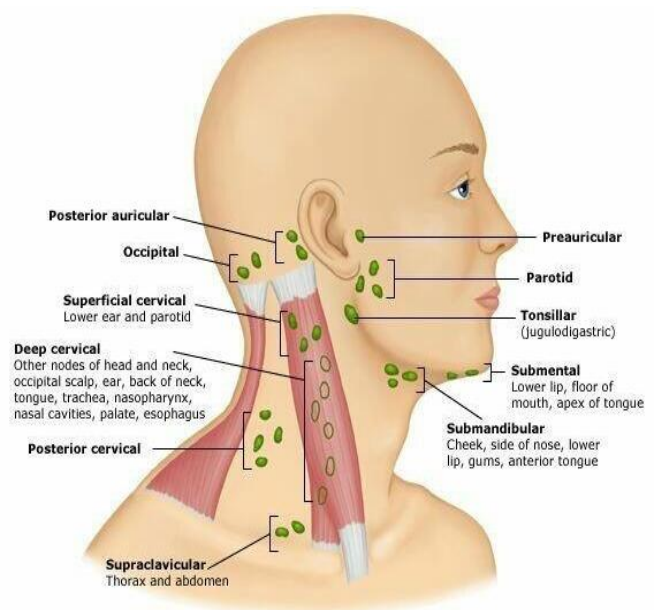


Figura 36. Cadenas ganglionares de cabeza y cuello.

(Tomado de AEM Chiapas.. 2013)⁶⁹



Figura 37. Exploración clínica. (Tomado de López et al. 2013)¹

La palpación se debe hacer de forma minuciosa y bidigital, tanto en la cavidad bucal como en cabeza y cuello. En caso de identificar alguna lesión sospechosa, se debe realizar biopsia para una evaluación histológica certera. (3,69-71)

Posteriormente en lesiones de tipo sospechoso se realiza el tercer paso para confirmar o descartar el diagnóstico y se pueden utilizar las ortopantomografías son el principal ejemplo de exámenes radiográficos mediante los cuales se puede valorar inicialmente un tumor; para resultados más específicos, se puede optar por tomografías computarizadas o resonancias magnéticas; inclusive, tomografías por emisión de positrones y con ello citología exfoliativa y biopsia. (3)

A pesar de que el carcinoma escamocelular se suele localizar en regiones asequibles a la exploración física, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados (a más de 12 meses de su inicio) cuando las posibilidades de curación son remotas, por esto se deben tomar en cuenta los criterios de malignidad que son dolor, sangrado, crecimiento veloz, bordes indefinidos o irregulares y presencia de adenopatías cervicales; cuando la lesión no ha cicatrizado en un periodo mayor a quince días es necesario indicarle al paciente la necesidad de realizar una biopsia para su análisis histopatológico. Por otro lado para diagnosticar de forma universal se tienen los sistemas de estadificación que permitirán clasificar el carcinoma para dar un tratamiento adecuado. (3,17,72)

2.9.1 Sistemas de estadificación.

Estos permiten entender la gravedad del cáncer, la posibilidad de sobrevivir, obtener el plan de tratamiento adecuado, e identificar los estudios clínicos que puedan ser su opción de tratamiento. Pueden estar basados de acuerdo a la ubicación del tumor en el cuerpo, el tipo de células, el tamaño del tumor, la diseminación a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo, el grado del tumor (es decir, el aspecto anormal de las células y de la probabilidad de que el tumor crezca y se disemine), etc.⁽⁷³⁾

La estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la más ampliamente utilizada, también llamada sistema TNM el cual se divide en:

Tumor primario (T), diseminación linfática (N) y metástasis a distancia (M).

La T se refiere al tamaño y extensión del tumor principal. El tumor principal se llama de ordinario el tumor primario. La N se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios (o nódulos) linfáticos cercanos. La M se refiere a si el cáncer se ha metastatizado; es decir, si ha tenido metástasis. Esto significa que el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.^(16,73)

Tumor primario (T)

TX: No puede medirse un tumor primario

T0: No puede encontrarse un tumor primario/sin evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor de 2 cm de tamaño o menor

T2: Tumor de 2-4 cm de tamaño

T3: Tumor mayor a 4 cm

T4: Tumor invade otras estructuras como; el hueso cortical, seno maxilar, piel, músculo pterigoideo.

Las T pueden dividirse todavía más para proveer más detalle

-T4a: Enfermedad local con avance moderado. En el labio, el tumor invade el hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca o piel de la cara, es decir, la barbilla o la nariz. En cavidad bucal, el tumor invade sólo estructuras adyacentes.

-T4b: Enfermedad local muy avanzada.

El tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoideas o la base del cráneo

y/o encasilla la arteria carótida interna.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: No puede medirse el cáncer en los ganglios linfáticos cercanos

N0: No hay cáncer en los ganglios linfáticos cercanos

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 o afectación bilateral o contralateral de ganglios linfáticos, con no más de 6 cm de dimensión.

(N2a) Metástasis a un solo ganglio linfático ipsilateral, con más de 3 cm pero no más de 6 cm de dimensión mayor.

(N2b) Metástasis a varios ganglios linfáticos ipsilaterales, con no más de 6 cm de dimensión mayor.

(N2c) Metástasis a ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, con no más de 6 cm de dimensión mayor.

N3: Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm ^(5,50)

Metástasis distante (M)

MX: No puede medirse la metástasis

M0: El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo

M1: El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. ^(5,50)

Otro sistema de estadificación para cáncer mencionado por las National Institutes of Health (NIH) que es usado con más frecuencia en registros de cáncer de acuerdo a su diseminación en el cuerpo es:

In situ — Hay células anormales presentes pero no se han diseminado a tejido cercano

Localizado — El cáncer se ha limitado al lugar en donde empezó, sin indicios de haberse diseminado

Regional — El cáncer se ha extendido a estructuras cercanas, como a los ganglios linfáticos, a tejidos u órganos.

Distante — El cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

Desconocido — No hay información suficiente para determinar el estadio. ⁽⁷³⁾

Por último los estadios clínicos permiten la agrupación del sistema TNM y a mayor número del estadio implica un cáncer más avanzado y generalmente un peor pronóstico.

Estadio I: T1N0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: T3N0M0 ó T1-3 N1 M0

Estadio IV A: T4a N0-1, cualquier T N2 M0

Estadio IV B: T4b cualquier N M0, cualquier TN3M0

Estadio IV C: cualquier T cualquier N M1.⁽⁷⁰⁾

2.10 Diagnóstico diferencial

Considerando siempre la signo-sintomatología se deben tener en cuenta lesiones del epitelio escamoso, glándulas mucosas, vasos sanguíneos, cartílago, músculo y hueso.

Intrabucal:

Se debe diferenciar de lesiones como linfomas (*figura 38*) , leucoplasia, eritroplasia, carcinoma verrugoso, sarcoma de Kaposi (*figura 39 y 40*) metástasis de tumores primarios a distancia o neoplasias de las glándulas salivales menores (*figura 41 y 42*), periodontitis avanzada, granuloma piógeno (*figura 43*), la úlcera traumática o eosinofílica (*figura 44*) la úlcera por tuberculosis (*figura 45*), la úlcera por sífilis primaria y secundaria (*figura 46*), úlceras relacionadas a infecciones micóticas, granulomatosis de Wegener (*figura 47*), sialometaplasia necrotizante (*figura 48*) y enfermedades tropicales.^(10,24,74-86)



Figura 38. Linfomas. (Tomado de Comunidad biológica. 2019)⁷⁶



Figura 39. Izq. Placas de Sarcomas de Kaposi en paladar blando. (Tomado de Bragado *et al.* 2013)⁷⁷

Figura 40. Dcha. Sarcoma de kaposi en boca asociada a candidiasis. (Tomado de Maya *et al.* 2018)⁷⁸



Figura 41. Izq. Tumor mixto maligno de glándulas salivales menores de paladar; se observa masa tumoral con ulceración en paladar. (Tomado de González *et al.* 2012)⁷⁹

Figura 42. Dcha. Las glándulas salivales del paladar como localización infrecuente del adenoma de células basales; se observa un aumento de volumen con forma ovoide, en tercio dorsal lateral a rafe medio palatino. (Tomado de Gaceta Dental. 2018)⁸⁰



Figura 43. Izq. **Granuloma piógeno oral**, vista oclusal. (Tomado de Gadea *et al.* 2017)⁸¹

Figura 44. Dcha. **Úlcera Eosinofílica Lingual**. (Tomado de Vera *et al.* 2013)⁸²

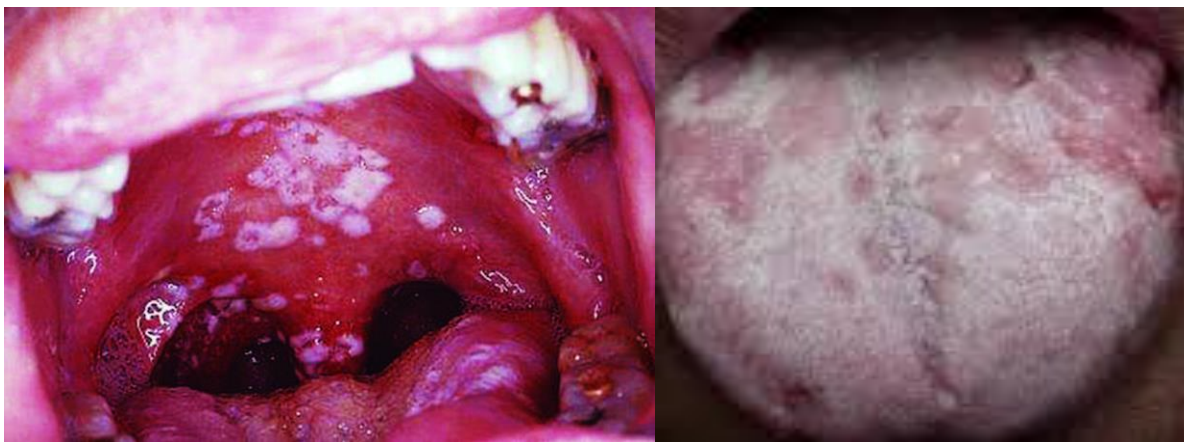


Figura 45 Izq. **Úlceras tuberculosas en paladar, faringe y úvula**. (Tomado de Garza *et al.* 2019)⁸³

Figura 46 Dcha. **Ulceraciones y pápulas por sífilis secundaria en la cara dorsal de la lengua**. (Tomado de Carmona *et al.* 2019)⁸⁴



Figura 47 Izq. **Enfermedad de Wegener** o "encías de fresa" con aspecto granular y friable. (Tomado de García *et al.* 2009)⁸⁵

Figura 48 Dcha. **Sialometaplasia necrotizante en paladar duro**. (Tomado de Riquelme *et al.* 2018)⁸⁶

Extrabucal:

Queratosis actínica o solar: Debido a que el carcinoma escamoso, muchas veces se desarrolla en una lesión persistente de queratosis actínica, estas lesiones debe valorarlas un médico o dermatólogo.^(5,87)

Psoriasis y eccema: El carcinoma de células escamosas también se puede desarrollar en personas con psoriasis o eczema y confundirse con las mismas.

Leucoplasia: puede confundirse con la misma porque en estadios iniciales, algunas veces también se observa como una placa blanca en la lengua, encías, mejillas o en cualquier otra parte de la boca, además que se relacionan ambas patologías con el consumo frecuente de alcohol o tabaco.^(5,87)

Enfermedad de Bowen: es una forma temprana de carcinoma epidermoide in situ. La piel afectada es de color rojo-pardusco, escamosa o costrosa, plana y a veces similar a placas de psoriasis, dermatitis o a una infección micótica.^(5,87)

Carcinoma verrucoso: es una variedad del carcinoma epidermoide bien diferenciado, de aspecto hiperqueratósico y papilomatoso similar a las verrugas. La localización más frecuente es la boca (papilomatosis oral florida) es de lento crecimiento y tiene un alto riesgo de metástasis en pacientes inmunodeprimidos.

Carcinoma de células basales: comúnmente el carcinoma epidermoide tiene un aspecto similar en sus primeros estadios, pero conforme el primero crece, la carencia de bordes aperlados en cordón con una red capilar visible debe permitir diferenciar ambos tumores.^(5,87)

Cualquier lesión observada en estos trastornos cutáneos y que no responde al tratamiento apropiado debe someterse a biopsia.^(5,87)

Sin embargo el diagnóstico se confirma a través de múltiples biopsias debido a la naturaleza multifocal y de diverso aspecto clínico de la enfermedad; sin olvidar que existen muchos falsos negativos si se utiliza citología exfoliativa y por tanto la biopsia se considera como la prueba de más confiabilidad.⁽⁷⁴⁾

2.11 Auxiliares de diagnóstico

Tinciones.

-El azul de toluidina al 1%, es un colorante catiónico metacromático con una alta afinidad por componentes tisulares ácidos como los ácidos nucleicos y que se encuentran directamente relacionados con lesiones displásicas o con presencia de neoplasias malignas. La técnica se describe como positiva si al pincelar la lesión con azul de toluidina al 1% y después de lavar el sitio con ácido acético al 1%, la lesión analizada mantiene el color azul intenso. Ayuda a resaltar las características de la lesión, identificar lesiones satélite y áreas de lesión no evidente y, sobre todo, a seleccionar el lugar idóneo para la toma de biopsia. Es un apoyo para la detección de cáncer oral, pero sin valor diagnóstico. Se considera sustituible por azul de metileno y rosa de bengala. ^(24,70)

Quimioluminiscencia y autofluorescencia.

-El Vizilite Plus o Microlux DL: 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; también sirven para descubrir anomalías en el tejido tras enjuagarse el paciente con una solución de ácido acético al 1%. Esta solución ayuda en el diagnóstico ya que elimina los restos del tejido para aumentar la visibilidad de éste. Tras el enjuague, se observa el estado del tejido por medio de visualización directa aplicando luz blanco-azulada. Si la visualización del tejido es color azul, indica que éste es normal, si por el contrario se observa de color blanco, indicará anomalías en el tejido. Velscope es un dispositivo móvil de autofluorescencia que permite también la visualización directa de la mucosa oral mediante una luz azul de 400-600 nm, en éste, la mucosa oral normal se tornará de un color verde claro mientras que si se observa un verde oscuro o color negro significa que hay anomalías en la mucosa. Estas técnicas son útiles para lesiones patológicas malignas pero no para trastornos orales potencialmente malignos y como resultado dan lugar a una alta tasa de falsos positivos. ^(50,70)

Temperatura.

-La Termografía es una técnica para medir la temperatura de una superficie, es capaz de detectar, en tiempo real, cambios en los patrones de temperatura relacionados con procesos inflamatorios, así como condiciones endocrinas y oncológicas. Los tumores surgen del desarrollo incontrolado de células malignas en el cuerpo, lo que resulta en un aumento de la perfusión sanguínea en la región afectada, lo que provoca un aumento de la temperatura local. ⁽¹⁸⁾

2.11.2 imagenología

Tomografía computarizada

Se indica principalmente para el diagnóstico y etapificación de la enfermedad, así como su seguimiento. Desde su perspectiva, la tomografía computarizada (TC) es una técnica radiológica que consiste en el uso de rayos X para producir imágenes transversales detalladas de un cuerpo. Sin embargo, a diferencia de los rayos X regulares, la TC crea imágenes con detalles de los tejidos blandos y órganos. Este estudio permite a los médicos estimar el tamaño y la localización de un tumor, si se ha extendido a los tejidos cercanos, o si se ha propagado a los ganglios linfáticos del cuello. Esta se realiza, también, para determinar si hay propagación de cáncer en los pulmones. En una TC, los signos radiológicos comunes y que se utilizarán como detección primaria de la lesión son la ocupación de espacio, ganglios afectados o calcificados y a la captación de contraste, presencia de metástasis a nivel óseo en columna cervical. Entre sus desventajas está el uso de radiación ionizante, y el uso de medio de contraste yodado que puede ser nefrotóxico en pacientes con función renal límite, y que también puede generar reacciones alérgicas. ^(17,88,89)

Tomografía por emisión de positrones (PET) o en conjunto con TC (PET/CT).

Es una técnica de alta sensibilidad y especificidad para la detección de neoplasias; su uso fue más importante para neoplasias de alta captación como el linfoma de Hodgkin, melanoma, tumores malignos de cabeza y cuello, y cáncer de pulmón,

debido a que aumenta la sensibilidad de los métodos tradicionales, al detectar lesiones más pequeñas o inaparentes con otros métodos. Actualmente permite captar casi todos los tumores sólidos malignos, reconocer zonas hipermetabólicas normales o lesiones benignas hipercaptantes.⁽⁸⁹⁾

Resonancia magnética (RM)

Al igual que la TC muestran detalles de los tejidos blandos del cuerpo, a pesar de que utilizan ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. Debido a que la RM provee una imagen detallada, se hace uso de esta técnica radiológica para determinar si hay propagación de cáncer en el cuello. Estos estudios también pueden ser muy útiles para observar otras áreas del cuerpo, especialmente el encéfalo y la médula espinal, se indica en pacientes jóvenes que requieren seguimiento de largo plazo por patología neoplásica, nefrópatas o con antecedente de reacción alérgica al medio de contraste yodado.^(55,88,89)

Biopsia

Se indica en lesiones sospechosas de malignidad, precancerosas, aparentemente inflamatorias (que no mejoran en las dos semanas posteriores a la eliminación de los irritantes locales), óseas radiolúcidas o radiopacas, y ulceraciones crónicas de causa desconocida.^(5,70)

Para su realización se debe desinfectar la zona con clorhexidina al 0.2 %; evitar antisépticos yodados; evitar la anestesia intralesional; se recomienda la infiltración perilesional a 5 mm de la lesión o técnicas de bloqueo troncular; se debe emplear el bisturí para la obtención de la muestra, o de forma opcional el punch (o sacabocados); no se debe utilizar ni electrocirugía ni cirugía láser a menos que la lesión sea tipo vascular; se debe fijar inmediatamente la muestra en formol (tamponado) al 10% e identificar el recipiente con la muestra además de incluir en la petición información clínica sobre la lesión y su localización, proponiendo un diagnóstico de sospecha.^(5,70)

Tipos de biopsia:

La biopsia excisional extirpa toda la neoplasia con un margen amplio de tejido con aspecto normal en torno a ella, siendo de este modo diagnóstica y terapéutica, se suele usar en lesiones de menos de 1cm y ampliando 2-3 mm de tejido sano.

La biopsia incisional implica el retiro de una parte pequeña de un tumor grande o inaccesible, que incluye tejidos con aspecto normal a partir del borde del tumor se suele usar en lesiones extensas.^(5,70)

La biopsia con aguja o sacabocados utiliza una aguja de gran calibre para extraer una muestra central del tejido de un tumor; su uso está limitado por efecto del tamaño pequeño de la muestra.

La aspiración con aguja fina comprende la extracción de líquido del tumor con una aguja de pequeño calibre; su empleo se restringe a los tumores que tienen un componente líquido.^(5,70)

Citología exfoliativa

Algunas zonas sospechosas en la cavidad oral pueden estudiarse mediante una técnica denominada «biopsia por cepillado», frotis citológico o citología exfoliativa, se utiliza para el estudio de células que se exfolian de los tejidos, las cuales se analizan por medio de coloraciones convencionales para su estudio morfológico como una biopsia pero menos invasivo, y menos costoso aunque con una sensibilidad del 52 al 64% que recurre a un cepillo circular rígido para desprender células de las lesiones.^(5,90)

Biopsia líquida

Es la obtención de material biológico al que se le realiza un análisis molecular a través de la extracción de fluidos corporales donde se detectan células tumorales circulantes, ADN tumoral circulante y ARN tumoral circulante, proteínas y exosomas. Esto ayuda al diagnóstico, previsión de la agresividad tumoral y respuesta individual a la terapia. En saliva también se encuentran marcadores para detectar el cáncer en localizaciones distantes como marcador de cáncer de ovario, o proteínas salivales

para el cáncer gástrico, entre otros; pero como en todos hay limitantes, entre ellos, la falta de estandarización de condiciones y métodos de recolección, procesamiento y almacenamiento de muestras de saliva además de la variabilidad debido a variaciones biológicas inherentes dentro de diferentes individuos y grupo; como la presencia de procesos inflamatorios orales comunes en la cavidad oral, periodontitis, trauma, placa dental, e infección; por tanto los laboratorios tienen dificultades para determinar el nivel de referencia. ⁽⁷⁰⁾

Marcadores tumorales

-Telomerasa: En varios cánceres, la habilidad de dividirse sin límite es logrado por la producción de una enzima llamada telomerasa, la cual ayuda a los cromosomas para que no se acorten. En la mayoría de células de un adulto, la telomerasa no está presente ya que la enzima no está siendo expresada. En pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello se ha expresado en el 75% de los tejidos tumorales por tanto ayuda al diagnóstico del mismo. ^(70,88)

-Ki-67 Es una proteína nuclear no histónica expresada en las células durante las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2, M), y ausente en las células en estado de reposo (G0). Por lo tanto, Ki-67 puede ser empleada para medir el crecimiento en los tejidos normales y en las neoplasias malignas. En pacientes con carcinoma de células escamosas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con un mal pronóstico. ^(70,88)

-Galectinas: constituyen una familia de proteínas extremadamente conservadas a través de la evolución y juegan un rol fundamental en procesos relacionados a la regulación de la respuesta inmune, tales como adhesión linfocitaria, crecimiento celular y regulación de la muerte celular programada. La intensa inmunexpresión de galectinas 1, 3, y 7 sugiere la participación en la carcinogénesis oral y su uso como biomarcadores de comportamiento biológico y progresión del tumor en el carcinoma de células escamosas. ^(70,88)

-Gen p53: es esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. Éste es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Al ser defectuoso podría permitir que las células proliferen dando por resultado cáncer; alrededor de un 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53.

La proteína p53 está frecuentemente mutada en los carcinomas orales de células escamosas.^(70,88)

-El antígeno SCC se asocia a los carcinomas epidermoides. Sus valores normales llegan hasta 2,75 ng/ml. Los resultados falsos positivos se asocian a insuficiencia renal, psoriasis, pénfigo, eccemas y neumopatías (tuberculosis). Su principal utilidad en esta neoplasia de células escamosas es como indicador precoz de recidiva.⁽⁸⁷⁾

2.12 Histopatología

Las características microscópicas malignas son la gran proliferación epitelial y del número de células basales hiper cromáticas, agrandamiento e hiper cromía de núcleos y nucléolos, crecimiento y maduración desordenados.

Comienzan como una “displasia leve” (alteraciones morfológicas similares a la hiperplasia epitelial reactiva), sufriendo las células múltiples mutaciones para progresar a una “displasia severa o carcinoma in situ” cuando comprometen todo el espesor del epitelio y adquiriendo posteriormente potencial invasivo: “carcinoma invasor” al atravesar la membrana basal.

En las displasias ligeras hay una proliferación o hiperplasia de las células del estrato basal y parabasal que no se extienden más allá del tercio inferior del epitelio, con cambios mínimos en la arquitectura celular. En las displasias moderadas, se observa una proliferación de células atípicas que se extienden dentro del tercio medio del epitelio con cambios típicos en la arquitectura celular tales como hiper cromatismo, pleomorfismo nuclear y aumento en el número de mitosis anormales. Displasias severas, donde existe una proliferación anormal desde el estrato basal hasta el tercio superior del epitelio. Se observa un marcado pleomorfismo celular, numerosas mitosis suprabasales, cuerpos apoptóticos, pérdida completa de la estratificación regular del epitelio y queratinización anormal (*figura 49*).^(17,91)

Histológicamente se observa una displasia extendida a lo largo del grosor del epitelio e invasión a través de la membrana; se caracteriza por la presencia de islotes y cordones infiltrantes de células escamosas epiteliales malignas (*figura 50*).^(50,72,92)

En estados incipientes, se evidencian frecuentemente infiltrados inflamatorios subepiteliales de tipo linfocitario y presencia de eosinófilos que progresa a estadios

con pérdida de membrana basal mostrando queratinocitos escamosos displásicos hipertróficos, irregulares, en atipia y presencia de figuras mitóticas incluso infiltrando la lámina propia; Islotes epiteliales con material eosinofílico, incremento del índice entre núcleo y citoplasma, queratinización prematura y formación de masas esféricas de queratina en regiones profundas del epitelio correspondiente a perlas de queratina y evidentes células atípicas en su periferia; se pueden distinguir mitosis atípicas, pleomorfismo, e hiper cromatismo.^(5,20,26)

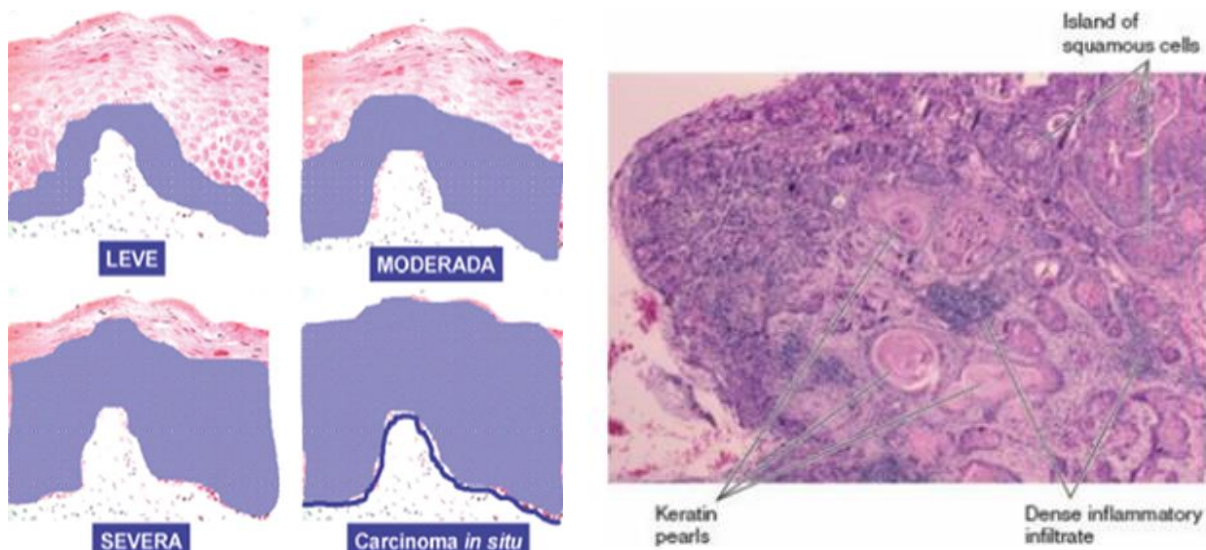


Figura 49. Displasia Epitelial. (Tomado de Echebarría. 2008)⁹¹

Figura 50. Histología del Carcinoma Epidermoide. (Tomado de Fronie *et al.* 2013)⁹²

Histológicamente se clasifica según su grado de diferenciación como pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado o bien diferenciado. La mayoría de los carcinomas espinocelulares se catalogan como moderadamente diferenciados o bien diferenciados cuando se observa queratina, la cual disminuye de manera considerable en los pobremente diferenciados.^(4,90)

-Carcinomas bien diferenciados. (figura 51):

Está compuesto por células escamosas bien diferenciadas, dispuestas como islas de diversas formas y tamaños, con perlas de queratina en el interior, resultado de un proceso de "maduración neoplásica". Dentro de las perlas queratósicas puede haber células acidófilas, con núcleos picnóticos o carilisis, mientras que el resto de las

células tienen núcleos de varias formas y tamaños, generalmente más grandes que los núcleos del epitelio normales, con nucleolos prominentes y cromatina heterogénea. La mayoría de las células muestran aspecto poliédrico con visibles espigas intercelulares.^(4,52,90,93)

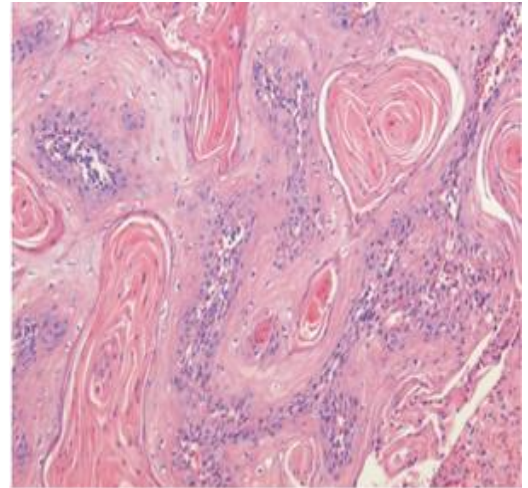


Figura 51. Carcinomas bien diferenciados. (Tomado de Fronie *et al.* 2013)⁹³

-Carcinomas moderadamente diferenciados (*figura 52*):

Se componen de cordones o islas de células epiteliales atípicas neoplásicas, de forma ovalada, oblonga, o redonda que infiltran el tumor. En la periferia, se separan las islas del carcinoma por elementos fibrosos del estroma o células de tipo inflamatorio. Las células tumorales a menudo aparecen difusamente dispersas en el estroma oral, lingual o labial con raros puentes intercelulares; Los núcleos de células neoplásicas tienen varias formas y tamaños, deformados, hiper Cromáticos o hipocromáticos, y mitosis atípicas.^(4,52,90,94)

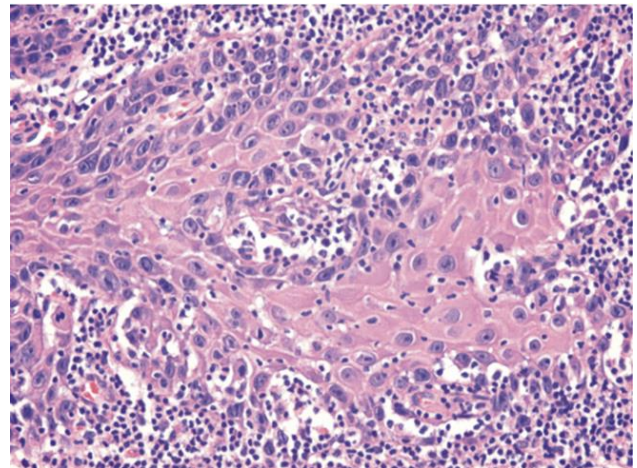


Figura 52. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. (Tomado de Fronie *et al.* 2013)⁹⁴

-Carcinomas poco diferenciados (*figura 53*):

Se presentan con cordones celulares, islas o células epitelioides de varias formas y tamaños, sin semejanza al epitelio del que surgieron.^(52,95)

Células de neoplasia maligna

Con lo mencionado anteriormente podemos decir que las células atípicas o tumorales presentan grados diversos de diferenciación, desde las relativamente bien diferenciadas hasta las muy indiferenciadas, o anaplásicas. Entre mayor es la anaplasia de las células, más agresivo tiende a ser el tumor.

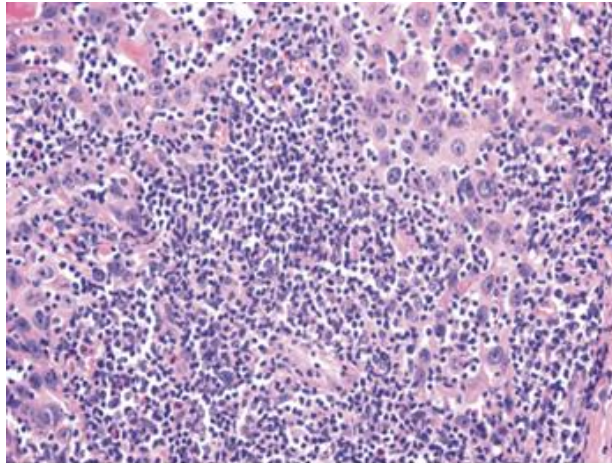


Figura 53. Carcinoma epidermoide poco diferenciado. (Tomado de Fronie *et al.* 2013)⁹⁵

El pleomorfismo (un cambio de tamaño y configuración de las células), los núcleos hipercrómicos (núcleos que se tiñen con intensidad) y figuras mitóticas numerosas (que implica la presencia de tasas elevadas de división celular y crecimiento rápido); todos son cambios de tipo anaplásico que se identifican en las células malignas; los tumores malignos se extienden hacia los tejidos circundantes y ello dificulta la identificación del límite entre el tumor y las células normales. Por último, la evidencia de células tumorales en ganglios linfáticos regionales o de metástasis a distancia indica con claridad que el tumor es maligno.^(4,52)

Los resultados positivos del cáncer suelen ser confiables; sin embargo, los resultados negativos pueden necesitar seguimiento con un procedimiento más invasivo para descartar de modo definitivo la malignidad. Las neoplasias benignas y malignas se diagnostican definitivamente mediante valoración microscópica de su constitución celular. Las células de las neoplasias benignas suelen estar bien diferenciadas y asemejarse en gran medida a las células originales y los tumores benignos no muestran extensión o fijación a los tejidos circundantes y, por definición, ninguno produce metástasis en sitios distantes.⁽⁵⁾

2.13 Tratamientos

2.13.1 Desórdenes Potencialmente malignos

Las leucoplasias que muestran displasia de tipo leve, pueden remitir si el factor etiológico se elimina (ejemplo el tabaco); mientras que en las leucoplasias que presentan displasia de tipo moderada o severa, deben ser extirpadas siempre que sea posible por medio de cirugía. En algunas ocasiones es posible eliminar estas lesiones con las terapias no invasivas como los carotenoides, licopenos, o ácido retinoico, la terapia con 13cRA que es efectiva, pero produce un incremento de los efectos adversos tanto durante el tratamiento como cuando deja de usarse esta terapia. Sin olvidar que la leucoplasia puede presentar recurrencia. Por otro lado la terapia Fotodinámica (TFD), se utiliza en tumores de cabeza y cuello y lesiones premalignas, y comparada con la radioterapia y la quimioterapia, es más segura, ya que tiene preferencia por las células tumorales, disminuyendo los efectos secundarios y también el coste. Esta terapia se usa con frecuencia en EEUU, Canadá y algunos países de Europa pero aún está en experimentación.⁽⁵⁰⁾

2.13.2 Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE)

Las opciones terapéuticas para el CE incluyen excisión quirúrgica, cirugía láser, criocirugía (congelamiento con nitrógeno líquido), electrodissección (fulguración), radioterapia, quimioterapia y tratamiento fotodinámico. Mientras más temprana sea la identificación de estos cánceres, menos invasivos necesitan ser los procedimientos. La radioterapia puede utilizarse con éxito en los tumores pequeños. También puede retrasar el crecimiento de los tumores grandes o las regiones en que es difícil practicar una cirugía. Es posible utilizar la quimioterapia para el manejo del CE con metástasis.⁽⁵⁾

El tratamiento en adultos consiste de forma simplificada en tomar primero una biopsia para estudio patológico y confirmar el diagnóstico y posteriormente realizar una cirugía (CX), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT); se requiere de un equipo multidisciplinario debido a que con frecuencia invaden o están en proximidad con estructuras vitales, lo que conlleva a resecciones quirúrgicas incompletas para poder preservar estas estructuras. La disección de los ganglios del cuello siempre está indicada.^(12,16)

El éxito del tratamiento se basa en un adecuado seguimiento para las características clínicas e histopatológicas de cada tumor. El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en etapas clínicas tempranas es esencialmente quirúrgico, mientras que el uso de radioterapia y quimioterapia es realizado en los cuales la cirugía no es indicada y es considerado un estándar para el tratamiento de la enfermedad avanzada con el propósito de obtener una mejor preservación de los órganos.⁽²³⁾

Cuando la lesión no es de tamaño importante es posible considerar realizar únicamente la Cx y posponer la RT en caso de recurrencia, en ciertos casos, la QT es recomendada como apoyo terapéutico en estadios avanzados. En pacientes con enfermedad metastásica avanzada el tratamiento de elección es de Cx + QT + RT y en tumores que no se pueden extirpar la elección es QT + RT.

En pacientes con enfermedad metastásica (generalmente incurables) el tratamiento principal es la paliación, con lo que se logra prolongar la supervivencia y la calidad de vida.⁽²³⁾

A) Cirugía

Comúnmente se realiza disección selectiva del cuello si el riesgo de enfermedad ganglionar supera el 15 a 20%. Aunque no existe un consenso firme, se hace vaciamiento ganglionar cervical para lesiones T2 (dimensión de 2 a 4 cm) y la mayoría de las lesiones T1 con una profundidad de invasión ≥ 4 mm.

El tratamiento del carcinoma epidermoide del labio es la extirpación quirúrgica con reconstrucción para aumentar al máximo la función postoperatoria. Cuando áreas grandes del labio muestran cambios premalignos, puede procederse al rasurado quirúrgico del labio o a la aplicación de láser a fin de eliminar toda la mucosa afectada. Se puede utilizar la cirugía de Mohs. Luego, se recomienda la aplicación de pantallas solares.⁽²³⁾

B) Criocirugía

Se utiliza para algunos carcinomas de células escamosas en etapas iniciales, pero no se recomienda para tumores invasivos, grandes, ni para tumores localizados en ciertas partes de la nariz, las orejas, los párpados, el cuero cabelludo o las piernas.⁽⁸⁷⁾

C) Radioterapia

Se proporciona a pacientes con márgenes quirúrgicos involucrados, dos o más metástasis ganglionares, y aquellos con evidencia de diseminación extraganglionar;

La radioterapia se puede aplicar mediante un rayo externo (teleterapia), mediante un implante radiactivo (braquiterapia) o mediante una combinación de ambas. ^(3,5,16)

D) Braquiterapia

Es un tipo de radiación interna local, que se encuentra en contacto con la masa tumoral a través de unos adaptadores, como agujas o tubos, que son cómodos y no producen daño. Es una técnica poco lesiva ya que ofrece una radiación menor que la radioterapia externa, además de evitar que la radiación no llegue a los tejidos vecinos sanos gracias a un protector de acrílico de 2 mm de plomo. Pero no en todos los casos se puede usar esta terapia, y es que cuando el hueso está afectado, existe pérdida importante de tejido o se requiere 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 en 1 mes aproximadamente.⁽²⁴⁾

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. ⁽⁵⁰⁾

E) Quimioterapia

Se considera como un coadyuvante cuando la enfermedad es avanzada. La quimioterapia se fundamenta en el uso de medicamentos contra el cáncer suministrados vía intravenosa o vía oral. Se puede usar quimioterapia combinada con radioterapia, en lugar de cirugía, antes de la cirugía para reducir el cáncer o reducir la gravedad de los síntomas del cáncer de cabeza y cuello en los casos en que el tumor es demasiado grande para ser extirpado por completo. ⁽⁹⁶⁾

La desventaja de la radioterapia y la quimioterapia reside en que no es posible enfocar la terapia exclusivamente a las células malignas, porque las células epiteliales y mucosas son de división rápida, (parecidas a las cancerosas) y en particular radio sensibles por tanto tienen más probabilidad de ser lesionadas por la radiación ionizante, lo que trae consigo muchos efectos colaterales, algunos irreversibles, que pueden presentarse como manifestaciones exclusivas de la cavidad oral o como complicaciones sistémicas.^(3,5,16)

F) Terapia genética

Es una de las más novedosas actualmente y su mecanismo consiste en agregar un nuevo material genético en las células cancerígenas evitando afectar a las células

sanas; por ejemplo, la terapia genética aditiva y la terapia genética con virus oncolíticos. La primera se enfoca en intentar controlar el crecimiento del tumor agregando genes supresores tumorales con el propósito de inactivar las células cancerígenas existentes; como en la cavidad bucal el gen p53 se encuentra entre los más alterados, este ha sido el más usado en las terapias. La segunda técnica se puede realizar gracias a que se descubrieron virus que son incapaces de crecer en las células sanas, pero que sí se desarrollan en las tumorales. Estos virus son los adenovirus onyx-015 y oas403; el procedimiento consiste en introducirlos en el organismo mediante una inyección intravenosa en combinación con un agente quimioterapéutico normal, ayudando a revertir el crecimiento del tumor y aumentando las probabilidades de vida en caso de metástasis.⁽³⁾

G) Inmunoterapia

Aprovecha el sistema inmunitario para destruir las células cancerosas. Se encuentran en desarrollo vacunas específicas contra tumores que desencadenará una respuesta inmunitaria mediada por células T contra células cancerosas; usando anticuerpos para atacar ciertas proteínas ubicadas en células cancerosas específicas; una vez que el anticuerpo se une a estas proteínas, la célula queda marcada para que el sistema inmunitario la destruya, sin embargo aún se encuentran en desarrollo.^(5,96)

H) Terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Pueden ayudar a tratar los tipos de cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe. Ya se aprobó el cetuximab (Erbix) para el uso contra estos tipos de cáncer.

I) Tratamiento antiangiogénico

Impide o inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos que proveen nutrientes a un tumor.^(5,96)

J) Tratamiento fotodinámico

Recurre a una fuente de luz para activar una sustancia química que se entrega a las células cancerosas ya sea por medio del torrente sanguíneo o con su aplicación tópica en la superficie de la piel. La luz hace que el químico reaccione con el oxígeno dentro de la célula cancerosa para producir una sustancia que destruye la célula.

K) Electroquimioterapia

En esta se inyecta bleomicina intratumoral, para a continuación aplicar un tratamiento eléctrico de alto voltaje, lo cual induce a la rápida necrosis del tejido tumoral.^(5,96)

2.13.2 Efectos colaterales y Secuelas

A) Cirugía: tiene complicaciones como la pérdida completa o parcial de la función, la configuración o la estética; de acuerdo con la extensión y el área en que la intervención quirúrgica se lleva a cabo.^(3,5,50)

B) Radioterapia: tiene complicaciones graves que afectan a estructuras bucales como las glándulas salivales, hueso, órganos dentarios y mucosa, principalmente, provocando consecuencias clínicas como mucositis, xerostomía, (al destruir a veces de forma permanente células acinares y mucosas) disgeusia, infecciones virales, infecciones micóticas, infecciones bacterianas, osteorradionecrosis y caries por radiación. Puede afectar la médula ósea y generar anemia, leucopenia y trombocitopenia por tanto hay más riesgo de infección, el corazón y los pulmones trabajan más y se tiene el riesgo de sufrir hemorragias graves.

C) Quimioterapia: sus complicaciones son casi las mismas que las de la RT pero afectan todo el organismo a comparación de la RT que normalmente solo afecta en la zona radiada; generalmente provoca náuseas, vómito y disminución de células hematopoyéticas, también genera xerostomía pero esta es reversible y alopecia temporal de 2-3 semanas iniciado el tratamiento. ^(3,5,50)

Posterior al diagnóstico y al tratamiento, el paciente debe ser derivado a equipos médicos multidisciplinarios, compuestos de otorrinolaringólogos especialistas en oncología, cirujanos de cabeza y cuello, oncólogos reconstructivos, oncólogos radioterapeutas, oncólogos médicos, fonoaudiólogos, psico-oncólogos y odontólogos permitiendo la rehabilitación funcional de la deglución, manejo de la voz y abordaje de complicaciones orales que estos puedan presentar. La reconstrucción quirúrgica sistemática es la clave para reducir las discapacidades bucales postoperatorias; los procedimientos varían de los colgajos de tejido local a transferencias de tejido libre. Después de practicar resecciones importantes, se puede necesitar logoterapia y terapia de la deglución.^(23,24)

2.14 Pronóstico

La supervivencia está directamente relacionada con el estadio en el que se diagnostique el tumor, así como la prevención y el diagnóstico temprano para evitar que la neoplasia tenga recurrencia en la cavidad bucal o en el cuello, y metástasis.

En pacientes con menos de 45 años de edad la supervivencia es mayor comparada a mayores de 70 años o con hábito alcohol-tabáquico; el nivel socioeconómico bajo genera menor probabilidad de detección temprana lo que implica un peor pronóstico y mayor tasa de recurrencia; en pacientes fumadores, los que dejan el hábito o lo abandonaron antes del tratamiento tienen mejor pronóstico que los que continúan con este, ya que incrementa la tasa de recaída al igual que el hábito de beber alcohol⁽⁹⁷⁾

El pronóstico suele ser mejor cuando la enfermedad se detecta en una etapa temprana pero de todos los tipos importantes de cáncer, el bucal tiene el peor índice de supervivencia a los cinco años, con aproximadamente 50% de los casos (junto al de orofaringe) y de detectarlo temprano aumenta a un 80%, para el cáncer de labio, la supervivencia es del 90%. Se considera que empeora con el envejecimiento, el consumo continuado de alcohol y tabaco y la cronicidad del cáncer, además de enfermedades que produzcan cambios atróficos de la mucosa como la diabetes. Los pacientes que han padecido cáncer oral, tienen un 15% de posibilidades de padecer un segundo tumor primario, generalmente en cabeza, cuello o laringe, por lo que es muy importante que en cada revisión se les realice un completo examen de cabeza y cuello. 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 tracto aerodigestivo, que aquellos que eliminan el hábito.^(26,50,98)

Generalmente, los carcinomas de células escamosas sólo afectan a la zona que los rodea penetrando más profundamente en los tejidos cercanos. Pero entre el 0,5 al 2% metastatizan y suelen ser mortales. Las interpretaciones varían en cuanto a la diferenciación pero se cree que a mayor es, menor tendencia invasiva y por tanto mejor pronóstico. Las lesiones mayores de T1-2 y/o con una profundidad superior a

los 4 mm presentan un mal pronóstico. La recidiva local y las metástasis (que indican un mal pronóstico) están relacionadas con el tipo de tratamiento, tratamientos previos, localización, tamaño, profundidad, factores de riesgo e inmunosupresión del paciente.⁽⁸⁷⁾

Respecto a los marcadores tumorales como se ha mencionado anteriormente, la mutación de p53 es un factor de quimio-radio-resistencia, y genera mayor posibilidad de metástasis ganglionares, su sensibilidad a la quimio-radiación es menor, la tasa de recurrencia loco-regional es mayor comparada con la de los pacientes sin mutación de p53. Por su parte la sobreexpresión del RCE, genera disminución de la supervivencia y resistencia a la radioterapia, por tanto es un factor adverso. La inhibición del RCE por un anticuerpo monoclonal anti-RCE (cetuximab) mejora la respuesta a la radiación, el control local y la supervivencia son dos veces mejores en pacientes tratados con asociación cetuximab-radioterapia comparados con los tratados sólo con radiaciones ionizantes.⁽²⁶⁾

Clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis)

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes con carcinoma epidermoide originado en las mucosas de la cavidad oral-orofaringe en particular, y de cabeza y cuello en general, debe evaluarse el riesgo de recaída y metástasis a distancia, con base en ello debe diseñarse la mejor estrategia terapéutica que ofrezca posibilidad de control y supervivencia; la clasificación RPA diseñada por Langendijk es probablemente la forma más práctica de conocer el riesgo, esta clasificación divide a los pacientes en tres grupos con riesgo de menor a mayor:⁽²⁶⁾

Grupo 1: riesgo intermedio, pacientes con resección completa y márgenes negativos, sin ruptura de cápsula ganglionar.

Grupo 2: riesgo alto, tumores clasificados T1, 2 o 4 con márgenes próximos o invadidos por neoplasia o con metástasis ganglionar con ruptura capsular.

Grupo 3: riesgo muy alto, T3 con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos o con múltiples metástasis ganglionares con ruptura capsular o conglomerados ganglionares mayores a 6 cm. ^(26,97)

De acuerdo a los estadios clínicos: los estadios I y II se consideran iniciales, no suelen presentar metástasis ganglionares, suelen tener un buen pronóstico con una tasa de supervivencia elevada. Los estadios III y IV se consideran estadios avanzados, disminuyendo el porcentaje de supervivencia global. (70)

A) Pronóstico relacionado a la cirugía

La cirugía comúnmente otorga un pobre resultado si existe diseminación regional resultando frecuentemente en disección de cuello tardía, pero en una disección radical de cuello (generalmente) se eliminan grupos ganglionares I, II, III, IV, V, vena yugular interna, músculo esternocleidomastoideo y nervio accesorio del espinal; por tanto se reduce de forma importante la calidad de vida. La glossectomía total se realiza en carcinomas avanzados que incluyen base de la lengua, pero dificulta en gran manera el habla, la respiración y la deglución, así que también disminuye mucho la calidad de vida. En el tratamiento de cirugía así como en el de radioterapia puede ocurrir una “repopulación acelerada” que se disminuye cuando se manejan tiempos adecuados de tratamiento; lo más indicado es entre 6 y 8 semanas de diferencia entre la cirugía y la radioterapia para obtener un mejor pronóstico. Se considera por otro lado que se deben tener en cuenta los riesgos de cada terapia y las posibles secuelas. (96,99)

B) Pronóstico relacionado a la diseminación linfática

Es un factor pronóstico importante puesto que el desarrollo de metástasis cervicales reduce la supervivencia a 5 años en un 50%. El pronóstico disminuye en pacientes que presentan ganglios linfáticos metastásicos; se debe considerar el número, la ubicación, el tamaño y la rotura capsular. Aquellos pacientes con 3 ó más ganglios metastásicos, tienen un mal pronóstico y son de alto riesgo ya que la posibilidad de recurrencia cervical es mayor. Según la ubicación de la neoplasia, en piso de boca hay mayor tasa de generar metástasis ganglionar, pero los tumores originados en paladar duro, en general, son los que menos ganglios metastásicos muestran al momento del diagnóstico, lo que implica mejor pronóstico; entre más alejado está el tumor de la lengua, la posibilidad de tener metástasis ganglionares es menor. Los

tumores originados en los labios, tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico más parecido al de las neoplasias de la piel, pero cuando los carcinomas epidermoides originados en el labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el sulcus inferior, hueso mandibular o en todo el espesor del labio (por piel y mucosa), el pronóstico es similar al de los originados dentro de la cavidad bucal.⁽⁹⁶⁾

C) Pronóstico relacionado a la metástasis

Aunque la lesión primaria se cure en prácticamente la mitad de los casos, en las necropsias se observan metástasis ganglionares regionales estaban en un 71% y metástasis ganglionares a distancia y las hematógenas estaban presentes en un 35.4% y 58.5%, respectivamente. ⁽⁹⁶⁾

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar y la invasión a los tejidos blandos peri ganglionares (llamado invasión extracapsular) repercute negativamente en el pronóstico e implica mayor posibilidad de recurrencia regional; los pacientes con un solo ganglio metastásico, pero con invasión extracapsular deben considerarse en riesgo alto de recurrencia y aptos para recibir tratamiento coadyuvante.

En pacientes con cáncer de lengua y piso de boca el 65% tienen ganglios cervicales positivos a su ingreso; el 30% de casos serán bilaterales, sin ganglios palpables o con posibilidad de tener metástasis ganglionares ocultas, lo que justifica el tratamiento cervical para incrementar el control regional y mejorar el pronóstico.^(26,96,98)

La extensión hemática tumoral o metástasis a distancia ocurre si se ha perdido el control locorregional de la enfermedad, a pesar de que el carcinoma bucal de células escamosas se disemina principalmente vía linfática, son los huesos, el pulmón y el hígado los órganos más frecuentemente afectados. ⁽⁷⁰⁾

D) Pronóstico relacionado al espesor Tumoral

El espesor tumoral (o profundidad de invasión) predice el riesgo a que ocurra una metástasis cervical, ya que un espesor tumoral mayor a once milímetros predice la metástasis cervical hasta en un 93% de los casos en los pacientes diagnosticados con cáncer de lengua. Además la medida del espesor en estadios iniciales es crucial para determinar la actitud terapéutica puesto que a partir de 4 mm de espesor tumoral en cavidad bucal la tasa de metástasis ganglionares cervical se incrementa y el pronóstico empeora. Por tanto mayor espesor tumoral en etapas iniciales hay un peor pronóstico.^(17,26,97)

E) Pronóstico relacionado al oncotipo

Existe la variable de carcinoma epidermoide verrugoso y sarcomatoide, el verrugoso tiene asociación a VPH y un mejor pronóstico aunque se debe considerar que su radiosensibilidad es menor pero la supervivencia a 5 años aumenta a 80%; por otro lado la variación de sarcomatoide es altamente linfófilico y de crecimiento rápido por lo que su pronóstico es peor.^(56,97)

F) Pronóstico relacionado al tamaño

El tamaño del tumor primario tiene relación directamente proporcional con la existencia de ganglios cervicales metastásicos; los tumores clasificados T3-4 tienen hasta 70% de posibilidad de presentar metástasis ganglionares. El tamaño tumoral se asocia a márgenes positivos o cercanos que son factor pronóstico adverso y la radioterapia como coadyuvante no necesariamente hace que este mal pronóstico desaparezca.^(26,97,98)

G) Pronóstico relacionado ubicación

Lengua: los tumores ubicados en lengua tienen generalmente mal pronóstico, esto se puede asociar a mayor frecuencia de metástasis ganglionar, infiltración muscular o extensión por los haces musculares; si es localizado la supervivencia a los 5 años pueden ser mayor a 75%, y 36% en caso de metástasis a distancia.^(16,23,98)

Los tumores originados en el triángulo retromolar o el tercio posterior de la lengua cercanos a la “V lingual” no necesitan ser grandes ya que de sólo 2 a 3 cm en estas regiones pueden disminuir la supervivencia a 50% a cinco años, a diferencia de los pacientes con neoplasias con el mismo tamaño, pero localizadas en la punta o bordes linguales, en los que la supervivencia es de alrededor de 75% a cinco años.⁽²⁶⁾

Piso de boca: en el caso de carcinoma localizado la supervivencia a los 5 años es del 75%.

Labio inferior: la supervivencia a los 5 años es del 90% y las metástasis son raras.

Labio superior: tiende a ser más invasivo y metastásico que el labio inferior.

Paladar duro: los carcinomas ubicados en paladar duro tienen el mejor pronóstico en cavidad bucal.^(23,98)

La supervivencia global es de 40-50% a los 5 años y 34,3% a los 10 años (*figura 54*). Sin embargo, se aprecia una caída fuerte en la supervivencia en los primeros meses posteriores al diagnóstico, sin precisar la tasa en un tiempo menor a los 5 años. Según Maraboli y cols.⁽¹⁰⁰⁾ la probabilidad de supervivencia en pacientes con carcinoma epidermoide es de 48,3% a los dos años y 33,9% a los cinco años, además que existe mayor supervivencia en adultos menores de 55 años que entre aquellos de 55 años y más.^(100,101)

De acuerdo con Momares DB y cols.⁽⁵⁶⁾ en Chile la supervivencia en promedio a los 5 años fue 46%, a los 10 años fue 34,3% y a los 14 años fue 15,1%. El tiempo medio de supervivencia fue 6,9 años. Se logró estimar que el 25% de la muestra se mantuvo viva a los 12 años, el 50% a los 4,6 años y el 75% al año.^(55,56)

Según Meza GG y cols.⁽¹⁰²⁾ el rango de supervivencia en promedio para los pacientes con carcinoma epidermoide es del 50% a 5 años y decrece en aquellos con un estadio más avanzado estadio (III o IV) los cuales tienen rangos de supervivencia menor al 25%, en su estudio en México la supervivencia fue del 22,45% a 2 años 6 meses promedio.⁽¹⁰²⁾

Autor de publicación	Año	Lugar	Número de pacientes	Tipo de paología	Supervivencia global				
					1 Año	2 Años	3 Años	4 Años	5 Años
Arriagada y cols.	2010	Hospital Regional de Talca y Hospital Base de Curicó. VII Región.	36	COCE	*	*	*	*	58,4%
Bórquez y cols.	2011	Instituto Nacional del Cáncer. Santiago.	137	CIO	*	*	*	*	56,9%
Momares y cols.	2014	Departamento de Patología Oral U. Mayor y Fundación Arturo López Pérez. Santiago.	161	COCE	*	*	*	*	46%
Rivera y cols.	2014	Hospital Carlos Van Büren, Valparaíso. V Región.	39	COCE	93,8%	*	50%	50%	*
Feldman y cols.	2015	Centro de Referencia en Salud Cordillera Oriente. Santiago.	13	COCE	*	*	*	*	57,9%
Presente estudio	2018	Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología U. de Chile. Santiago.	120	COCE	61,6%	48,3%	40,8%	37,5%	33,9%

CIO: Cáncer intraoral (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, melanoma y otros tipos histológicos); COCE: Carcinoma oral de células escamosas. *: no reportado

Figura 54. Supervivencia Global por cáncer oral. (Tomado de Marabolí *et al.* 2018)¹⁰¹

2.15 Prevención

La prevención es un factor de suma importancia ya que lo fundamental no es simplemente vivir más tiempo, sino lograr la más alta calidad de vida posible mientras se viva; por tanto se deben llevar a cabo las acciones preventivas, que son las acciones que el estomatólogo, paciente o el sistema de salud realizan para la detección precoz de enfermedades o intervenir sobre los factores de riesgo; estas difieren según el sexo, la edad y el acceso a los servicios de salud. (103,104)

El consumo de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco inicia frecuentemente en la adolescencia (sobre todo durante la adolescencia temprana comprendida entre los 10 y 13 años) Sobre este tema se ha estudiado que el uso simultáneo (de tabaco y alcohol) establece un factor de riesgo multiplicativo de 10 a 20 veces mayor que aquellos que no fuman o no beben, funcionando de manera sinérgica por lo tanto la importancia de prevenir y eliminar estos hábitos nocivos, así como el comienzo de **la práctica de relaciones sexuales** muchas veces desprotegidas; esta etapa convierte a los adolescentes en un grupo vulnerable, por tanto, una parte importante radica en estar informados sobre la relación existente entre el VPH y el cáncer, ya que esta se incrementa con el aumento en número de parejas sexuales, y el no uso de preservativos, por tanto se debe aconsejar que las relaciones sexuales sean seguras y protegidas sin olvidar la importancia de la vacunación contra el VPH aunque la efectividad de la vacuna no sea clara en pacientes que ya han iniciado su vida sexual.

De aquí la importancia en la educación para la salud en la comunidad; esta constituye el método ideal para desarraigar el hábito del tabaquismo y motivar a las personas, principalmente a los jóvenes, a que no inicien el hábito, a los que ya tienen el hábito, motivarlos a que lo abandonen y en última instancia que modifiquen o disminuyan esta costumbre. ^(103,104)

El Cáncer también puede ser asociado a **enfermedades infecciosas**, que generalmente pueden ser prevenibles, hasta el momento se han reportado como los Agentes infecciosos más importantes los siguientes: Helicobacter pylori, VPH, VHB y VHC. En la actualidad existen medidas de salud pública para reducir el riesgo de infección como por ejemplo hacer pruebas de cribado de la sangre donada para evitar la transmisión de HHV-8 (herpes virus humano 8), HTLV-1 (virus linfotrópico humano de células T tipo 1) y la implementación de programas de vacunación contra el VHB (virus de hepatitis B) y el VPH (virus del papiloma humano). Sin embargo no hay vacunas para los demás agentes infecciosos. Lo ideal es prevenir la infección de estos agentes, y en caso de no ser posible, es detectar lesiones tempranas y prevenir su progresión, ya sea de DPM o posteriormente prevenir la invasión y metástasis. Actualmente se están utilizando agentes antiangiogénicos contra neoplasias vascularizadas como el Hepatocarcinoma Celular o el Sarcoma de Kaposi. ^(103,104)

Con respecto a la dieta, podemos nombrar actos preventivos tales como orientar a la población hacia el consumo de frutas y vegetales (como parte de una dieta preventiva para el cáncer de cualquier localización anatómica); disminuir la cantidad de granos y azúcares refinados en la alimentación, reducir el consumo de la carne roja rica en grasas y preparada al carbón o a la leña, además de mantener un peso saludable toda la vida.

El estilo de vida juega un rol importante donde, realizar actividad física, limitar el consumo de alcohol, la exposición a metales pesados tales como el níquel, los rayos solares y emplear protector solar especialmente las personas que tienen como principal fuente de ingreso la agricultura, la ganadería y la pesca o bien que pasen mucho tiempo expuestos a la luz solar, así como las camas de bronceado, (ambas fuentes de radiación UV) ayudará a reducir el riesgo a padecer cáncer especialmente en personas de piel clara ya que son más propensas a presentar cáncer por exposición a radiación UV. ^(5,24,25,70,104-106)

La escolaridad por otra parte permite mejorar la comprensión de fenómenos sociales y su enfrentamiento; por tanto el nivel educacional contribuye al bienestar de las

personas ya que si la escolaridad es baja, generalmente existe falta de comprensión de las medidas de prevención y control de la salud.⁽¹⁰⁷⁾

Respecto a la edad, en pacientes jóvenes se debe tomar en cuenta principalmente la susceptibilidad genética, el estrés, las infecciones víricas o una historia de cáncer (que adquiere especial importancia); se considera población de riesgo en cáncer oral a hombres y mujeres mayores de 40 años, fumadores y bebedores; a los que se debe dar la educación para la salud en su consulta diaria, para propiciar la auto-responsabilidad con énfasis en los adultos mayores ya que padecen cáncer en un mayor porcentaje.

En la consulta diaria el estomatólogo debe incluir un examen sistemático y estandarizado, que incluya una historia completa con antecedentes médicos principalmente si hay cánceres de agregación familiar y/o los síndromes de predisposición hereditaria, hábitos (tabaco y alcohol) y examen clínico (extraoral e intraoral). Deberá enfatizar en la importancia de la higiene bucal, ya que si es deficiente, irrita e inflama mecánicamente las encías, hará que las bacterias y sus toxinas las infecten y sensibilicen en mayor medida, puesto que disminuye la respuesta del huésped al encontrarse debilitado el sistema inmunitario y podría propiciar el desarrollo de cáncer bucal.^(5,24,25,70,104-106)

Por tanto se debe concientizar a la población en la importancia del examen bucal periódico, el cual permite detectar por simple observación, los cambios que se producen a nivel de la cavidad bucal, y en especial de la mucosa en forma precoz.^(5,24,25,70,104-106)

Autoexploración

Se debe indicar a los pacientes que en esta se debe buscar cualquier tipo de cambio de color, manchas rojas, blancas u oscuras, o cualquier tipo de bulto en labios, encías, en las mejillas, lengua, paladar o cualquier zona de la boca, incluido la parte externa (labios).⁽⁷⁰⁾

También existen padecimientos tales como la anemia de Fanconi, el Plummer Vinson ó genodermatosis como la disqueratosis congénita han sido relacionadas como factores de riesgo y de susceptibilidad genética para el cáncer de cavidad oral en cuyo caso se lleva un control más continuo sobre revisiones y exámenes para que en caso de encontrar lesiones sospechosas se pueda realizar un diagnóstico temprano.⁽²⁴⁾

Por todo lo anterior es necesario modificar los hábitos de alimentación de manera que se incluyan aquellos grupos de alimentos que resultan beneficiosos y que por su composición aportan elementos antioxidantes y regeneradores; y eliminar hábitos nocivos arraigados desde la infancia, además de aquellos hábitos no practicados aun pero que los padres realizan y son factores de riesgo para cáncer como los hábitos perniciosos bucales y consumo de sustancias tóxicas, que es reportado por más del 40% de los adolescentes. ⁽¹⁰⁵⁾

3.-Planteamiento del problema

El cáncer es una neoplasia maligna de gran importancia según su incidencia, prevalencia y mortalidad; además de mal pronóstico atribuido a diversos factores como su diagnóstico, que suele ser en etapas avanzadas, además de la variación de aspectos clínicos que presenta. Dentro de esta patología se encuentra el carcinoma oral de células escamosas siendo un importante problema de salud pública bucal a nivel mundial y en México, en distintos grupos de edades especialmente mayores de 40 años.

El diagnóstico del COCE e inicio de su tratamiento se realiza en una etapa avanzada de la patología, y esta es una de las neoplasias de mayor prevalencia dentro de los cánceres de cabeza y cuello, el hecho de que su diagnóstico no se realiza comúnmente de manera precoz se asocia a lugares en vías de desarrollo, bajo nivel socioeconómico tal como lo ocurre en México y el desconocimiento o falta de empeño por parte del estomatólogo para reconocer esta enfermedad en etapas tempranas.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta,

¿Cuáles son los aspectos clínicos e histopatológicos del Carcinoma oral de células escamosas (COCE)?

4.-Objetivos

General

Describir cuáles son los aspectos clínicos e histopatológicos del Carcinoma oral de células escamosas.

Específicos

Identificar los factores de riesgo más importantes que llevan al desarrollo del COCE.

Identificar las lesiones, patologías y trastornos potencialmente malignos que aumentan el riesgo de padecer o evolucionar en COCE.

Describir las características clínicas en diferentes etapas del COCE.

Describir los elementos más importantes para la realización del diagnóstico oportuno del COCE.

Describir las medidas de prevención para evitar el desarrollo del COCE.

5.-Material y métodos

Tipo de estudio

Descriptivo. Revisión bibliográfica

Técnica

El presente estudio se realizó a través la recopilación de información en artículos en línea principalmente en bases de datos como Google Scholar, PubMed, Redalyc, SciELO, Medigraphic; Páginas oficiales para la obtención de datos importantes sobre COCE tales como NIH, INEGI e INCAN y libros sobre patología bucal que aportan datos no encontrados en artículos. Se revisaron únicamente los artículos que correspondían con carcinoma oral de células escamosas o sus sinónimos, así como aquellos que hacían referencia a éste dentro de los cánceres de cabeza y cuello. Además se revisó que la información cuente con datos suficientes para ser referenciados con los criterios Vancouver.

Recursos

1. Humanos
 - 1 Pasante de la carrera de cirujano dentista de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
 - 1 Director de tesis
 - 1 Asesor de tesis

2. Materiales
 - Luz
 - Internet
 - Computadora
 - Revistas científicas y Páginas oficiales
 - Impresora
 - Hojas blancas
 - Resaltadores de texto
 - Lápiz
 - Pluma
3. Físicos
 - Escritorio en casa y sala de estudio
4. Financieros
 - No se requieren

6.-Conclusión

En el presente documento se han recopilado diversos estudios donde se ha mostrado la importancia del COCE ya que el 90% de los cánceres de cabeza y cuello son de células escamosas, la frecuencia ha cambiado estos últimos años ya que antes se presentaba principalmente en personas de 40 años o más y actualmente hay numerosos estudios que afirman su incremento en personas menores de 40 años.

A pesar de que la etiología sigue siendo desconocida, identificar los factores de riesgo es de suma importancia para la detección temprana del COCE, los más importantes ya no son solo el consumo de tabaco y alcohol, actualmente la presencia de desórdenes potencialmente malignos como la leucoplasia, eritroplasia y eritroleucoplasia y otros factores como enfermedades y condiciones que disminuyan la respuesta inmune y la reparación tisular se consideran de vital importancia en su diagnóstico. Generalmente no basta un solo factor de riesgo para que se desarrolle esta patología, ya que a mayor número de factores de riesgo a los que un individuo ha estado expuesto, mayor es el riesgo de presentar cáncer bucal, aunque como se ha explicado en el documento la relación no siempre se puede considerar de causa y efecto.

Los principales DPM relacionados con el cáncer bucal son, la leucoplasia, la queilitis actínica, la eritroplasia, el liquen plano y el lupus eritematoso discoide y respecto a los hábitos se mencionaron la higiene bucal deficiente, el tabaquismo y las prótesis desajustadas, el alcoholismo y las radiaciones solares.

Clínicamente la importancia radica en que se suele diagnosticar de manera tardía y el pronóstico decae, debido a que inicialmente no duele y se suele encontrar en zonas de poca visibilidad para el paciente, mientras que por parte del estomatólogo se puede dificultar su diagnóstico temprano por las diversas formas en las que se puede presentar, (desde un desorden potencialmente maligno a un aumento de volumen o una úlcera crónica) y el desconocimiento del tema; Sin embargo al realizar la exploración clínica adecuada se podría mejorar de forma importante el pronóstico del paciente ya que hay más probabilidad de supervivencia al detectar el COCE de

manera precoz; en México la sobrevida mencionada fue del 22.45% a 2 años 6 meses promedio aunque este es específico para cada paciente y se obtiene en base al tratamiento, localización, metástasis, tamaño, profundidad, afectación perineural, factores de riesgo, estado inmune y de salud en cada paciente.

Actualmente hay numerosas alternativas de tratamiento que pueden funcionar en cánceres de etapas tempranas o en combinación con los tratamientos más utilizados (la cirugía, radioterapia y quimioterapia) aunque ninguno asegura la cura de esta patología, ya que suele recurrir; las secuelas suelen ser graves especialmente en los cánceres diagnosticados de etapa tardía, y por tanto en este documento se ha recalcado numerosas veces la importancia en el diagnóstico clínico y temprano del COCE y lo importante que es detectar los factores de riesgo asociados y principalmente los DPM que pueden llevar al desarrollo de esta grave patología.

7.-Propuestas

Nivel Escolar

- Aumentar las horas en módulos de patología bucal con el fin de reafirmar conocimientos sobre el COCE y otras patologías.
- Hacer énfasis en la importancia del diagnóstico temprano y la prevención del COCE, durante la formación académica.
- Agregar un apartado en el expediente clínico en el cual se puedan reportar esta y otras patologías bucales con mayor grado de profundidad.
- Generar cursos o diplomados sobre el COCE.

Nivel Público

- Impartir programas educativos preventivos sobre el COCE y sus factores de riesgo en centros de salud y clínicas -Hacer uso de cursos cortos sobre la auto exploración bucal.
- Fomentar la adecuada técnica de cepillado.
- Implementar propaganda sobre la importancia de la vacunación contra el VPH.
- Realizar presentaciones, carteles y/o ilustraciones sobre el aspecto clínico y sintomatología del COCE, que sirvan para realizar un diagnóstico de manera oportuna.

8.-Referencias Bibliográficas

- 1) Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Rev Peru Med Exp Salud Publica. [Internet].2013.[Citado el 28 de noviembre de 2020];30(1):137-141.Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a26v30n1.pdf>
- 2) Leyva HER, Gaitán CLA. Patología general e inmunología. México (Ciudad de México): Trillas; 2008.533pp.
- 3) Mungarro CGA, Muñoz TKE, García CAG, Espinosa CLF, Donohue CA, Cuevas GJC, Fornelli MLF. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ. [Internet]. 2019. [Citado el 28 de noviembre de 2020]; 16(1):21-31.Disponible en: <http://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/cienciafrontera/article/view/3919/3134>
- 4) Valencia MPF, Rodríguez JA. Patología. 1ra Ed. España: Mc Graw Hill; 2013. 835pp.
- 5) De Long L, Burkhart NW. Patología Oral y General en odontología. 2da Ed. España (Barcelona): Wolters Kluwer health; 2013.1464pp.
- 6) Casian RA, Trejo QP, De León TC, Carmona RD. Hiperplasia Fibrosa Inflamatoria: reporte de un caso. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. [internet]. 2011.[Citado el 29 de diciembre de 2020];4(2):74-79.Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072011000200007
- 7) Morales ML, Lescay MY, García RJL, Mayan RG. Presentación de caso Displasia epitelial, en adulto mayor.Invest. Medicoquir. [Internet]. 2019.[Citado el 29 de diciembre de 2020];11(3):1-14.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2019/cm-q193k.pdf>
- 8) Aguirre EP, Aguirre UJM. Displasia epitelial. Concepto y significación. Av. Odontoestomatol. [Internet]. 2008.[Citado el 29 de diciembre de 2020];24(1):81-88.Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original7.pdf>
- 9) Universidad Columbia del Paraguay. Adaptaciones celulares [Internet]. 2020 [citado 15 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.docsity.com/es/apunte-adaptaciones-celulares/5581087/>
- 10) Méndez MVE. Carcinoma epidermoide de lengua. Rev cuerpo méd. [Internet].2019.[Citado el 23 de noviembre de 2020];12(1):44-47.Disponible en: <http://www.cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/485/253>
- 11) Acero ME, Rodríguez FR, Salazar HM, Figueroa AJ. Correlación histológica de expresión de marcadores Ki-67 y ciclina D1 presentes en carcinomas de células escamosas en cavidad oral. Revista Odontológica Mexicana.[internet].2016.[Citado el 27 de noviembre de 2020];20(4):233-237.Disponible en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2016/uo164b.pdf>
- 12) Mikel TGJ, Chanussot DC.Carcinoma epidermoide de la lengua: presentación de un caso. Revista ADM.[Internet].2017.[Citado el 20 de noviembre de 2020];74(2):90-94. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od172g.pdf>
- 13) Hernández M. Cáncer de boca, el más frecuente en cabeza y cuello. Gaceta UNAM. [Internet]. 2019.[Citado el 2 de marzo de 2021];5(188):1-2.Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/cancer-de-boca-el-mas-frecuente-en-cabeza-y-cuello/>
- 14) Globocan.Lip, oral cavity Source: Globocan 2020. The Global Cancer Observatory. [Internet]. 2020.[Citado el 2 de marzo de 2021]:1-2.Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
- 15) Globocan. lip, oral cavity; number of new cases in 2020 [Internet]. 2020 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
- 16) Vargas SO, Molina FN, Castañeda CE, Bologna MR, Carreón-BRG, González GR. Carcinomas de cabeza y cuello, experiencia de un Centro Oncológico del Estado de Durango, México. Revista ADM. [Internet].2016.[Citado el 20 de noviembre de 2020];73(4):190-196. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od164f.pdf?fbclid=IwAR0-74Z7jziPjlys23TnvzUv8eEDnGjhl1-odCY_-7ahRO35QnCMtwyiGOU

- 17) García SCM, Salas RMS, Gil MJM. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. Medisur. [Internet].2018.[Citado el 20 de noviembre de 2020];16(1):63-75. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n1/ms10116.pdf>
- 18) Larreta GAG, Salgado CF, Velasco TMA. Importancia de un diagnóstico oportuno del carcinoma oral de células escamosas. Reporte de caso clínico y revisión de la literatura. Odontol. Sanmarquina. [Internet]. 2020.[Citado el 1 de enero de 2021];23(4):459-464.Disponible en:<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1141005/17450-texto-del-articulo-65795-1-10-20201113.pdf>
- 19) Castro PHS, Araujo NS, Carvalhosa AA, Arieira J, Volpato RLE.Epidemiology and georeferencing of squamous cell carcinoma cases and their relationship with pesticides. RGO. [Internet].2016.[Citado el 20 de noviembre de 2020];64(2):124-131.Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rgo/v64n2/1981-8637-rgo-64-02-00124.pdf>
- 20) Boza OYV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. ODOVTOS-Int. J. Dent. Sc. [Internet].2016.[Citado el 23 de noviembre de 2020];(18):61-67.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
- 21) Tirado L, Granados M. Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello. Instituto Nacional de Cancerología. [Internet]. 2007.[Citado el 2 de marzo de 2021];9-17.Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1181662434.pdf>
- 22) Globocan. México Source: Globocan 2020. The Global Cancer Observatory. [Internet]. 2020.[Citado el 2 de marzo de 2021];1-2.Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- 23) Schiff BA. Carcinoma epidermoide bucal. Manual MSD. [Internet].2019.[Citado el 20 de noviembre de 2020].Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringol%C3%B3gicos/tumores-de-la-cabeza-y-el-cuello/carcinoma-epidermoide-bucal>
- 24) Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. REV. MED. CLIN. CONDES. [internet].2018.[Citado el 28 de noviembre de 2020];29(4):411-418.Disponible en:<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864018300890?token=EDEB9B9288797C4B809AA5CAADAB01247AC90A7718A767CFA9338104C6E9A9C3744AFCE3790750E338817AB8B07EB073>
- 25) Duarte ML, Romero QR , Montero RS. Factores de riesgo y prevención del cáncer bucal. Órgano Científico Estudiantil de Ciencias Médicas de Cuba.[Internet]. 2015.[Citado el 1 de diciembre de 2020];54(260):42-55.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2015/abr15260e.pdf>
- 26) Gallegos HJF. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. Anales de Otorrinolaringología Mexicana.[Internet].2017.[Citado el 27 de noviembre de 2020];62(3):197-208.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2017/aom173f.pdf>
- 27) Maraboli CS , Adorno FD, Maturana RA, Rojas AG, Fuentes AM, Espinoza SM. Estudios chilenos de supervivencia global por cáncer oral [Internet]. 2018 [citado 27 enero 2021]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v11n3/0719-0107-piro-11-03-147.pdf>.
- 28) Alburqueque MJ, Roque QJC, Saldaña DC. Avances en la prevención de cánceres atribuidos a agentes infecciosos. Revista de la Facultad de Medicina Humana. [Internet]. 2020.[Citado el 22 de marzo de 2021];748-749.Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n4/2308-0531-rfmh-20-04-748.pdf>
- 29) Montero PH. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento.Revista Médica Clínica Las Condes.[Internet]. 2018.[Citado el 22 de marzo de 2021];419-426.Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300907>
- 30) Domínguez CQ, Toledo L, Hernández ANM, Pérez AR, González GB, Hernández PMA. Programa educativo para la prevención del cáncer bucal desde la adolescencia. EDUMECENTRO. [Internet]. 2019.[Citado el 14 de enero de 2021];11(1):87-104.Disponible en:<http://scielo.sld.cu/pdf/edu/v11n1/2077-2874-edu-11-01-87.pdf>

- 31) Laplana TY, Cadenas FJL. Prevención del cáncer bucal en el Policlínico Comunitario Arturo Puig Ruiz de Villa. Humanidades Médicas. [Internet]. 2020. [Citado el 14 de enero de 2021];20(2):382-400. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v20n2/1727-8120-hmc-20-02-382.pdf>
- 32) Araya C. Desórdenes Potencialmente Malignos Orales, OMS 2017. [Internet]. 2018. [Citado el 28 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864018300890?token=EDEB9B9288797C4B809AA5CAAADAB01247AC90A7718A767CFA9338104C6E9A9C3744AF3790750E338817AB8B07EB073>
- 33) Rao RN, Villa A, More CB, Jayasinghe RD, Ross KA, Jhonson NW. Expresiones clínicas de la fibrosis submucosa oral [Internet]. 2020 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-020-0399-7>
- 34) Wolfgang B. Candidiasis crónica hiperplásica en la zona retrocomisural [Internet]. 2010 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>.
- 35) Wolfgang B. Candidiasis mucocutánea crónica [Internet]. 2010 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>.
- 36) Blanco CA, Otero RE, Peñamaría MM, Diniz FM. Liquen plano reticular (estrías de Wickham) [Internet]. 2008 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100002.
- 37) Cuevas MV, Olmedo SS, Jimenez MA. Hallazgos en la exploración física: en la orofaringe se observan aftas estomatitis y enantema [Internet]. 2013 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100006
- 38) Cuevas MV, Olmedo SS, Jimenez MA. Hallazgos en la exploración física: se observa eritema malar derecho, que respeta el pliegue nasolabial; eritema y leve tumefacción, en el área del lagrimal izquierdo. [Internet]. 2013 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100006
- 39) Gamboa M, Villarroel DM. Estomatitis Nicotínica y Melanosis del fumador [Internet]. 2013 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2052/205232514006.pdf>.
- 40) Bertini F, Sgarbi FC, Haverbeck BAA, Rodríguez CAS. Queilitis actínica [Internet]. 2010 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art-2/>
- 41) Díaz MDN, Navarrete FG. Alteraciones ungueales. [Internet]. 2011 [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2011/rmd115g.pdf>
- 42) Díaz MDN, Navarrete FG. Leucoplaquia en la lengua. [Internet]. 2011 [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2011/rmd115g.pdf>
- 43) Arando LM, Otero GL. Formación médica continuada: infecciones de transmisión sexual; Sífilis. ELSEVIER Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet]. 2020. [Citado el 20 de junio de 2021];37(6):398-403. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X19300072>
- 44) Angulo QL, López UB. Estomatitis nicotínica asociada al hábito de fumar cigarro invertido en paciente ecuatoriana. Acta Odont Col. [Internet]. 2019. [Citado el 20 de junio de 2021];9(2):102-110. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/79651/pdf>
- 45) Escribano BM, Bascones MA. Leucoplasia exofítica [Internet]. 2009 [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odontov25n2/original3.pdf>
- 46) Escribano BM, Bascones MA. Leucoplasia homogénea [Internet]. 2009 [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odontov25n2/original3.pdf>
- 47) Connie MK. Eritropsia [Internet]. Actualizado [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <https://www.dentalcare.com.mx/es-mx/formacion-profesional/cursos-de-formacion-continua/ce334/four-types-of-pathologies>
- 48) Escribano BM, Bascones MA. Eritroleucoplasia [Internet]. 2009 [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odontov25n2/original3.pdf>
- 49) DeLong L. Neoplasia. Lippincott Williams and Wilkins, editor. Patología Oral y General en odontología. 2da Ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013.204-271p.

- 50) Mateo-Sidrón AMC, Somacarrera PML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Avances En Odontoestomatología.[Internet]. 2015.[Citado el 1 de diciembre de 2020];31(4):247-259.Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v31n4/original1.pdf>
- 51) Wikilibros. El ciclo celular de células animales [Internet]. Actualizado [citado 18 enero 2020]. Disponible en: https://es.wikibooks.org/wiki/Biolog%C3%ADa_celular/Ciclo_celular#/media/Archivo:Animal_cell_cycl_e-es.svg
- 52) Fronie A, Bunget A, Afrem E, Preoșescu LL, Pușcu CD, Streba L, Mogoantă L, Dumitrescu D. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinical and pathological aspects.RJME. [internet]. 2013.[Citado el 15 de diciembre de 2020];54(2):343-348.Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/540213343348.pdf>
- 53) Jheny UD. Necrosis y apoptosis [Internet]. 2016 [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <https://pt.slideshare.net/JhenyDavid/apoptosis-y-necrosis-61436051/3>
- 54) Baltimore H. cascada metastásica [Internet]. 2019 [citado 20 enero 2021]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/HelenaBaltimore/invasin-y-metastasis-cancer>
- 55) Galo JAB. Hallazgos imagenológicos del carcinoma escamocelular de lengua: estudio de caso. Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud "GESTAR". [Internet].2020.[Citado el 20 de noviembre de 2020];3(6):44-58. Disponible en: <http://journalgestar.org/index.php/gestar/article/view/18/30>
- 56) Momares DB, Contreras CG, Martínez RB, Ávalos JN, Carmona RL. Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. Revista chilena de cirugía. [Internet].2014. [Citado el 20 de noviembre de 2020]; 66(6): 568-576. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v66n6/art10.pdf>
- 57) Boza OYV. Inicial extraoral, no se observaron alteraciones de contorno facial o en piel. [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
- 58) Boza OYV. Inicial intraoral, mucosa yugal izquierda, lesión ulcerada, irregular, con induración, extendiéndose hasta la comisura, con áreas de leucoplasia y eritroplasia. [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
- 59) Boza OYV. Fistula en mejilla a los quince días del hallazgo clínico [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
- 60) Boza OYV. Lesión exofítica, ulceraciones, nódulos superficiales y desiguales con la presencia de necrosis. [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odovtos/ijd-2016/ijdE161h.pdf>
- 61) Burkhart NW. Úlceras y lesiones similares. Lippincott Williams and Wilkins, editor. Patología Oral y General en odontología. 2da Ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013.204-271p.
- 62) Mikel TGJ, Chanussot DC. Cara lateral de la lengua: neoformación de bordes elevados. Centro ulcerado de 2cm de diámetro [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od172g.pdf>
- 63) Burkhart NW. Úlceras y lesiones similares. Lippincott Williams and Wilkins, editor. Patología Oral y General en odontología. 2da Ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013.204-271p.
- 64) Méndez MVE. Lengua con aumento de volumen en tercio medio del borde lateral izquierdo con tumoración exofítica [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/485/253>
- 65) Schiff BA. Manifestaciones del carcinoma epidermoide bucal.[Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en:<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringol%C3%B3gicos/tumores-de-la-cabeza-y-el-cuello/carcinoma-epidermoide-bucal>
- 66) Larreta GAG, Salgado CF, Velasco TMA. COCE en zona inferior anterior-izquierda con presencia de hueso necrótico expuesto [Internet]. 2010 [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en:<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringol%C3%B3gicos/tumores-de-la-cabeza-y-el-cuello/carcinoma-epidermoide-bucal>
- 67) Burkhart NW. Úlceras y lesiones similares. Lippincott Williams and Wilkins, editor. Patología Oral y

- General en odontología. 2da Ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013.204-271pp.
- 68) Burkhart NW. Úlceras y lesiones similares. Lippincott Williams and Wilkins, editor. Patología Oral y General en odontología. 2da Ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013.204-271p.
- 69) AEM Chiapas. Ganglios linfáticos de cabeza y cuello. [Internet]. 2013 [citado 21 enero 2021]. Disponible en: <https://twitter.com/aemchiapas/status/324913404802371585>
- 70) López JP, Seoane LJM. Cáncer oral para dentistas. 1ra Ed. España (Santiago de Compostela): Fundación Dental Española; 2019. 198pp.
- 71) López JP, Gómez GFJ, Galera MF. Despistaje y detección de casos. Procedimientos auxiliares de ayuda al diagnóstico en el cáncer oral. En: Fundación Dental Española. CÁNCER ORAL PARA DENTISTAS. 1ra Ed. España; 2019.198pp.
- 72) Freitas RTC, Araújo AL, Borges ALD, Souza FV, Daltro BTM, Dourado MJ. Perfil clínico-demográfico de los carcinomas de células escamosas bucales en una población del nordeste de Brasil. Rev Asoc Odontol Argent.[Internet].2019.[Citado el 23 de noviembre de 2020];107(1):5-9.Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Joana_Martins12/publication/334961033_2_Perfil_clinico-demografico/links/5d4761024585153e593cf228/2-Perfil-clinico-demografico.pdf
- 73) Instituto Nacional del Cáncer. Estadificación del cáncer. NIH. [Internet]. 2018.[Citado el 14 de enero de 2015];Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
- 74) Centeno A, Danielo C, Campana R, Orozco MA.Tumores malignos de boca.Med Cutan Iber Lat Am.[Internet]. 2010.[Citado el 1 de enero de 2021];38(6):221-228.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2010/mc106b.pdf>
- 75) Gonzalez MM, Ansonnaud C, Mentz MP; Wierna A; Ansonnaud AM.Carcinoma de células escamosas de encía. Reporte de un caso clínico. Rev de la fundación Juan Jose Carraro. [Internet]. 2019. [Citado el 1 de enero de 2021];23(43):14-18.Disponible en:<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050064/rev-fund-carraro-43-2019.pdf>
- 76) Comunidad biológica. Linfomas [Internet]. 2019 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://comunidad-biologica.com/linfoma-que-es-y-por-que-debemos-estar-en-alertas/>
- 77) Bragado L, Ruiz GL, Cuende E, López GJL. Placas de Sarcomas de Kaposi en paladar blando [Internet]. 2013 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-sarcoma-kaposi-paciente-con-sindrome-articulo-S1699258X12002148>
- 78) Maya A, Segovia S, Madrigal S, Abrego I, Salas AJC. Sarcoma de Kaposi nodular en encía insertada que puede confundirse con un hemangioma o granuloma piógeno [Internet]. 2018 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582018000100022
- 79) Gonzales SMJ Alatorre PS, Moreno CH, Muñoz FL, Tovar BC, Avalos LM, Muñoz GDG, Hernandez JVL. Tumor mixto maligno de glándulas salivales menores de paladar [Internet]. 2012 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2012/cb122g.pdf>
- 80) Gaceta Dental. Glándulas salivales del paladar como localización infrecuente del adenoma de células basales [Internet]. 2018 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://gacetadental.com/2018/12/las-glandulas-salivales-del-paladar-como-localizacion-infrecuente-del-adenoma-de-celulas-basales-75742/>
- 81) Gadea RC, Cartagena LA, Cáceres TA. Granuloma piógeno oral, vista oclusal. [Internet]. 2017 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2017000400253
- 82) Vera SB, Delhom VJ, Baquero RHMC, Vera SF. Úlcera eosinofílica lingual, imágenes clínicas de la evolución de la lesión ulcerosa [Internet]. 2013 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582013000300005
- 83) Garza SF, Guerra VMN, Ramirez RA, Ayala GJJ.Tuberculosis en la cavidad oral con afectación del paladar duro [Internet]. 2019 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://actagastro.org/tuberculosis-en-la-cavidad-oral-con-afectacion-del-paladar-duro-en-un-paciente-mexicano-con-artritis-psoriasisica-en-tratamiento-con-antagonistas-del-factor-de-necrosis-tumoral/>

- 84) Carmona LM, Porto PI, Lanfranch H, Medina CW, Werner L, Maturana S. Úlceras y pápulas en caras dorsal y ventral de lengua, lesiones características de sífilis secundaria [Internet]. 2019 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v20n1/0124-7107-reus-20-01-00082.pdf>
- 85) García AM, Porrás LL, Romero AG, Vera IE, García RM, Sánchez CP, Cortina CP. Encías “en fresa” como manifestación inicial de enfermedad de Wegener [Internet]. 2009 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2009/mc095d.pdf>
- 86) Riquelme ME, Badilla MR. Sialometaplasia necrotizante [Internet]. 2018 [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2018000200142
- 87) Tocino FM, Melkys C. Carcinoma de células escamosas. A propósito de un caso. Revista Internacional de Ciencias Podológicas. [Internet]. 2014. [Citado el 1 de enero de 2021];8(1):37-44. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/RICP/article/view/43254/40980>
- 88) Madera AMV. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. Av. Odontoestomatol. [Internet]. 2013. [Citado el 13 de enero de 2021]; 26(9):293-302. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v29n6/original2.pdf>
- 89) Brien S, Andrés O, De Guevara H. Imágenes en oncología: generalidades y aplicaciones. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet]. 2013. [Citado el 13 de enero de 2021]; 24(4):571-577. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701974>
- 90) Almirón MS, Montenegro MA, Gili MA, Segovia SM. Importancia de la citología exfoliativa en el diagnóstico de lesiones bucales. Revista facultad de odontología. [Internet]. 2015. [Citado el 13 de enero de 2021]; 8(1):1-6. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/rfo/article/view/1628/1394>
- 91) Echebarria PA. Displasia Epitelial [Internet]. 2008 [citado 25 enero 2021]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100008.
- 92) Fronie A, Bunget A, Afrem E, Preoțescu LL, Pușcu. Histología del carcinoma epidermoide [Internet]. 2013 [citado 25 enero 2021]. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/540213343348.pdf>
- 93) Fronie A, Bunget A, Afrem E, Preoțescu LL, Pușcu. Carcinoma epidermoide bien diferenciado de la mucosa lingual [Internet]. 2013 [citado 25 enero 2021]. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/540213343348.pdf>
- 94) Fronie A, Bunget A, Afrem E, Preoțescu LL, Pușcu. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado [Internet]. 2013 [citado 25 enero 2021]. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/540213343348.pdf>
- 95) Fronie A, Bunget A, Afrem E, Preoțescu LL, Pușcu. Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de piso de boca con pleomorfismo celular [Internet]. 2013 [citado 25 enero 2021]. Disponible en: <https://rjme.ro/RJME/resources/files/540213343348.pdf>
- 96) García KAI, Domínguez GAA, García NJA, Cancela RG, Torres SJ, Esparza GGC. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. Av. Odontoestomatol. [Internet]. 2013. [Citado el 13 de enero de 2021];29(5):255-269. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v29n5/original4.pdf>
- 97) Gallegos HJF, Abrego VJA. Factores pronóstico en cáncer de la cavidad oral. J Cancerol. [Internet]. 2017. [Citado el 13 de enero de 2021];4(1):26-35. Disponible en: http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2017_02_026-035.pdf
- 98) Torres MY, Rodríguez MO, Rodríguez RN, Viera MKB, Díaz HMJ, Marichal MYA. Factores pronósticos del carcinoma epidermoide bucal. Revista médica electrónica de Ciego de Ávila. [Internet]. 2020. [Citado el 13 de enero de 2021]; 26(2):1-14. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1273/3060>
- 99) Rejane F, Gustavo NM. Timing factors as prognostic variables in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with adjuvant radiotherapy: a literature review. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2020. [Citado el 13 de enero de 2021];66(3):380-384. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000300380&lng=en&nrm=iso&tlng=en

- 100) Maraboli CS , Adorno FD, Maturana RA, Rojas AG, Fuentes AM, Espinoza SM. Sobrevida de carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. [Internet]. 2018.[Citado el 14 de enero de 2021];11(3):147-151.Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v11n3/0719-0107-piro-11-03-147.pdf>
- 101) Maraboli CS , Adorno FD, Maturana RA, Rojas AG, Fuentes AM, Espinoza SM. Estudios chilenos de supervivencia global por cáncer oral [Internet]. 2018 [citado 27 enero 2021]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v11n3/0719-0107-piro-11-03-147.pdf>
- 102) Meza GG, Muñoz IJJ, Páez VC, Cruz LB, Aldape BB. 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. AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA. [Internet]. 2009. [Citado el 4 de febrero de 2021];25(1):19-28. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n1/original2.pdf>
- 103) Alburqueque MJ, Roque QJC, Saldaña DC. Avances en la prevención de cánceres atribuidos a agentes infecciosos. Revista de la facultad de medicina humana. [Internet]. 2020. [Citado el 22 de marzo de 2021]; 748-749. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n4/2308-0531-rfmh-20-04-748.pdf>
- 104) Montero PH. Cáncer de cabeza y cuello asociado a virus papiloma humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento. Revista médica clínica las condes.[internet]. 2018.[Citado el 22 de marzo de 2021];419-426. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300907>
- 105) Domínguez CQ, Toledo RL, Hernández ANM, Pérez AR, González GB, Hernández PMA. Programa educativo para la prevención del cáncer bucal desde la adolescencia. EDUMECENTRO. [Internet]. 2019. [Citado el 14 de enero de 2021];11(1):87-104. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/edu/v11n1/2077-2874-edu-11-01-87.pdf>
- 106) Marzo CM, Vela VC, Nuin VM. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. Elsevier. [Internet]. 2018. [Citado el 22 de marzo de 2021];1-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837141/>
- 107) Laplana TY, Cadenas FJL. Prevención del cáncer bucal en el policlínico comunitario Arturo Puig Ruiz de Villa. Humanidades médicas. [Internet]. 2020. [Citado el 14 de enero de 2021]; 20(2):382-400. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v20n2/1727-8120-hmc-20-02-382.pdf>