



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CORRELACIÓN ENTRE SEIS PARÁMETROS HISTOPATOLÓGICOS Y EL
GRADO DE DIFERENCIACIÓN DE LOS CARCINOMAS EPIDERMOIDES
ORALES**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JORGE ARTURO DE LA ROSA GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS

CD. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

ASESORES

DR. JUAN CARLOS CUAUHTÉMOC HERNÁNDEZ GUERRERO
DRA. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN
LIC. AURORA DEL CARMEN SÁNCHEZ GARCÍA

MÉXICO D. F.

2008

Este estudio fué financiado por el proyecto PAPIIT IN 228407



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme brindado su vida para que yo pudiera vivir la mía. Gracias Señor.

A mis Padres porque gracias a su enorme amor, cariño y apoyo, he logrado realizar uno de los más grandes anhelos de mi vida, fruto de un arduo trabajo juntos, y por supuesto del inmenso amor y confianza que en mí se depositaron, hoy les puedo decir con inmensa felicidad; que estoy listo para iniciar con toda responsabilidad ese camino que representa la culminación de mis estudios profesionales. Gracias a su guía, a su apoyo moral y bellas palabras de aliento siempre con un amor que solamente ustedes MIS PADRES me pueden dar, hoy recibo de sus manos el MAS grande legado que pudiera recibir y por el que les viviré eternamente agradecido. Gracias a ti Padre por todo tu amor, cariño, confianza y sabios consejos, eres un GRAN HOMBRE y me siento inmensamente orgulloso de ser tu hijo. Le doy gracias a Dios de tenerte como Padre. Gracias a ti Madre por todo el amor y comprensión, por tus desvelos, por tus sabios consejos y tu infinita confianza depositada en mí. Le doy gracias a Dios de tenerte como Madre y grito a los cuatro vientos lo orgulloso que me siento de ser tu hijo. Los amo profundamente.

A mi hermano Bruno por su infinita confianza en mí y su amor incondicional, por su inigualable ayuda a lo largo de mi carrera y es también gracias a él, que este trabajo es una realidad. Eres grande hermano, estoy muy orgulloso de ti. Te amo.

A mi novia Verónica, por confiar en mí y ser una pieza sumamente importante en la culminación de mis estudios, por enseñarme lo que es amar y ser amado. Gracias por todo tu amor, apoyo y comprensión. Te amo mi amor.

A mis amadas abuelitas Esther y Petita porque con ese amor tan grande que solo una abuelita sabe dar, me hicieron un hombre feliz. Gracias por todo su amor y cariño. Los amo

A mis Tíos Olga y Héctor por todo el apoyo que me han brindado desde que yo nací, gracias por esas llamadas de atención para que yo reaccionara. Ustedes son parte fundamental de esto.

A mis Tíos Lalo y Adriana, por todo el amor y cariño que me demuestran día a día, por toda la confianza que en mí depositaron y por otorgarme toda esa energía positiva que emana de ustedes.

A mis Tíos Arturo y Mary por su amor incondicional y enseñarme que la distancia no merma el amor que nos tenemos.

A mi Tío Marco por brindarme siempre su cariño, amor y hospitalidad en mis viajes a Mérida.

A todos mis primos: Hugo, Cristóbal, Arturo, Liliana, Eduardo, Julio, Aline y su esposo Victor, Hialina, Mauricio y Paulina gracias por todo su apoyo y amor.

A mi coleguita Sonia y su familia por todas las muestras de cariño y amor que siempre me han brindado, por sus consejos y por estar siempre conmigo. Gracias familia.

A mi querido Padrino Emilio y su familia, por ser un gran hombre y enseñarme que la vida es de quienes pelean y trabajan por ella.

A mi querido y entrañable amigo el Dr. Armando Rioja, por haberme dado la oportunidad de aprender de uno de los hombres más reconocidos en el ámbito de Cirugía Maxilofacial y despertarme el gusto por la especialidad. Gracias amigo.

A Eduardo, David y Juan Marcos por ser mis grandes amigos en la carrera de la vida.

A mis grandes amigos Adhara y Alan por ser mis hermanos espirituales y enseñarnos tantas cosas, por brindarnos su cariño, confianza, y amor. Gracias por estar con nosotros.

Al Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero, Al CD. Luis Fernando Jacinto Alemán, A la Dra. Maria Dolores Jimenez, a la CD. Maritza Cardiel, al Dr. Israel Morales Sanchez, a la Dra. Santa Ponce Bravo, al Dr. Fernando Tenorio y a la Dra. Alejandra Greenham, por su gran ayuda en este trabajo. Muchas gracias.

Y finalmente a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme una gran educación y ser mi segunda casa. Gracias maravillosa Universidad.

**A TODOS USTEDES GRACIAS POR TODO SU AMOR, SIN
USTEDES**

NADA DE ESTO HUBIERA SIDO POSIBLE

GRACIAS

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	6
GENERALIDADES.....	6
FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO.....	7
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	10
• SITIO ANATÓMICO.....	12
• SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	12
• METÁSTASIS A LINFONODOS.....	13
RADIOLÓGICOS.....	14
DISEMINACIÓN DEL TUMOR.....	14
ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS.....	15
• CARCINOMA MICROINVASOR.....	15
• CARCINOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL.....	15
• CARCINOMA INVASOR.....	15
• PLEOMORFISMO NUCLEAR.....	16
• NÚMERO DE MITOSIS.....	16
• GRADO DE QUERATINIZACIÓN.....	16
• PATRÓN DE INVASIÓN.....	16
• ESTADO DE INVASIÓN TUMORAL.....	17
• INFILTRADO LINFOCITARIO.....	17
FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.....	17
GRADO HISTOLÓGICO.....	18
CONDUCTA BIOLÓGICA DE CARCINOMAS BUCALES.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
TABLA DE RESULTADOS.....	25
UNIVERSO O POBLACIÓN.....	27
TIPO DE ESTUDIO.....	27
CRITERIO DE INCLUSIÓN.....	27
CRITERIO DE EXCLUSIÓN.....	27
VARIABLE DEPENDIENTE.....	27
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	27
RECURSOS.....	28
• REACTIVOS.....	28
• HUMANOS.....	28
• FÍSICOS.....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIÓN.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43

INTRODUCCIÓN

La mucosa de la cavidad bucal consta de epitelio plano estratificado y tejido conectivo vascularizado de sostén, también llamado lámina propia. En paladar y encía la mucosa se encuentra directamente sobre hueso y se denomina mucoperiostio en general es en estas áreas donde se muestra la queratinización (mucosa masticatoria). El resto de las localizaciones intrabucales contienen submucosa, donde puede haber tejido adiposo y/o glándulas salivales menores, por lo regular, el epitelio no está queratinizado.

El carcinoma epidermoide es una neoplasia maligna de origen epitelial, debido a que el epitelio bucal es estratificado. Más del 90% de todas las neoplasias malignas bucales son carcinomas epidermoides. Este carcinoma puede variar de bien diferenciado a pobremente diferenciado. Esta gradificación de diferenciación está basada en el parecido de las células neoplásicas con el epitelio de origen. Así que el tejido neoplásico que tiene mayor parecido con el epitelio sano se conoce como bien diferenciado y viceversa.

En éste tipo de carcinoma se aprecian puentes intercelulares y perlas de queratina, contrario a los pobremente diferenciados donde solo se aprecian focos ocasionales de queratinización o en células individuales.

Las áreas pobremente diferenciadas tumoralmente, principalmente situadas en la porción frontal del tumor suelen participar en la invasión.

El carcinoma epidermoide bucal a diferencia de otras neoplasias permanece en una situación local-regional por un largo periodo de tiempo, mientras la metástasis a otros órganos se desarrolla solo en estados tardíos de la enfermedad. La progresión tumoral del carcinoma epidermoide bucal incluye una invasión local, diseminación a cavidades anatómicas y una metástasis linfática o hematógena.

La carcinogénesis se caracteriza por la desregulación de funciones celulares normales como la división, la diferenciación y la muerte celular. Actualmente se investigan nuevos marcadores y estrategias para proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y el estudio histopatológico.

ANTECEDENTES

CARCINOMA EPIDERMOIDE

GENERALIDADES

Neoplasia maligna epitelial invasiva que presenta diversos grados de diferenciación, con invasión local temprana y metástasis a linfonodos regionales. Se presenta predominantemente en personas entre la quinta y sexta década de la vida.¹

En el año 2000 ocurrieron aproximadamente 56 millones de muertes a nivel mundial. De estas, las neoplasias malignas representó 7 millones de muertes, es decir, el 13% de la tasa de mortalidad total.² El cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte, seguido por el de estómago, hígado, colon, recto y mama. El cáncer bucal y orofaríngeo representaron el octavo lugar dentro de la incidencia. Representando para cavidad bucal 266,672 casos y para orofaringe 122,978.²

En México, el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo que comprendió de 1985 a 1994 reportó 415 casos de neoplasias malignas de cavidad bucal para hombres, el cual representó el quinto lugar; y 265 casos en mujeres, representando el décimo tercer lugar.³

FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE.

Todas las entidades patológicas presentes en boca son atribuibles a diversos cambios del medio y su interacción con el paciente. Entendemos como factor etiológico aquel agente que por sí mismo es capaz de producir la enfermedad, es decir, es determinante; y factor de riesgo a toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad, es decir es predisponente.⁴

- **EDAD.** Se considera que mientras mayor sea la edad existe una mayor predisposición y un pronóstico más pobre para el carcinoma epidermoide bucal. Diversos estudios han demostrado que el número de mutaciones en DNA aumenta así como disminuye la capacidad de reparación en el material genético.⁵
- **SEXO.** Diversos estudios han considerado que la mayor prevalencia en hombres (2:1) es debido al elevado consumo de tabaco y alcohol. Sin embargo, este valor se ha ido equilibrando debido a que las conductas sociales se han modificado al grado de estar 1:1 donde las mujeres han incrementado el consumo de estos agentes.⁶
- **TABACO.** El 80 al 90% de los casos de cáncer oral se relacionan por fumar cigarrillos, puros o pipas, por mascar tabaco y por frotar tabaco en polvo en las encías. El consumo de tabaco en formas masticables es la mayor causa de carcinomas de células escamosas en cavidad bucal y orofaringe en el subcontinente asiático; principalmente en la región sureste, China, Taiwán. Se considera que todos estos factores pueden desencadenar modificaciones en la regulación celular que provocan cáncer en la cavidad bucal.⁷

Se ha comprobado que el humo del cigarrillo provoca mutaciones en el ADN, aterosclerosis y causa lesiones crónicas en los pulmones, además de aumentar el proceso de envejecimiento ya que impide la oxigenación tisular, además de deprimir el sistema inmune y estas alteraciones son debidas a los componentes del tabaco tales como alquitranes, benzopirenos, nitrosaminas y CO₂.^{7,8}

- **ALCOHOL.** Considerado factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma epidermoide bucal y aún mas en sinergia con el tabaco. El etanol puede ser oxidado en la cavidad bucal por la enzima alcohol deshidrogenasa clase III. Esta oxidación produce alteraciones en el metabolismo oxidativo general de las células de la mucosa bucal y se considera que estas alteraciones pueden desencadenar modificaciones en la regulación celular que provocan cáncer en la cavidad bucal. Se ha demostrado que el riesgo relativo se multiplica en cavidad bucal ante el uso de alcohol y tabaco, al igual que en laringe y faringe. Por otra parte, estudios han intentado determinar la diferencia entre vinos, cervezas y licores fuertes, generalmente indicando que es el alto consumo de bebidas alcohólicas la que confiere el riesgo, y las diferencias en el riesgo estimado son ampliamente propiciadas por el patrón socio-cultural de muchas poblaciones.⁹
- **PAPILOMA VIRUS.** Hasta el momento existen 100 subtipos. Se han catalogado algunos con características oncogénicas. Los subtipos HVP 16, 18 y 32 que son virus DNA epiteliotrópicos reconocidos como virus altamente oncogénicos en cervix de útero y piel, además de encontrarse en una población variable de carcinomas de células escamosas bucales, tonsilares y de orofaringe.^{10,11}
- **EXPOSICIÓN SOLAR.** La exposición solar prolongada es causa de efectos dañinos en el DNA debido a la radiación actínica⁵. La zona de cabeza y cuello con mayor incidencia para el desarrollo de carcinoma epidermoide es el labio inferior debido a su exposición directa, en donde la lesión pasa por una serie de cambios preneoplásicos que se hacen progresivamente más intensos cuando los efectos de la radiación actínica se acumulan.⁸
- **CONDICIONES SOCIOECONÓMICAS.** Leite y Koifman demostraron por medio de estudios que el desarrollo, resultado o desenlace del carcinoma es altamente negativo cuando los pacientes se relacionan o habitan en condiciones socioeconómicas y culturales de un extracto bajo, esto fue atribuido probablemente a la pobre higiene bucal y a la carencia de servicios médicos.¹²

- **ESTADO NUTRICIONAL.** Recientes trabajos sobre factores de riesgo en pacientes jóvenes resaltan que el uso temprano y excesivo de tabaco y alcohol sin un importante consumo de dietas con apropiadas cantidades de frutas y vegetales favorece el desarrollo de neoplasias. Se ha reportado que estos confieren efecto de protección debido a la presencia de elementos traza y vitaminas A y C evitando la formación de especies reactivas de oxígeno; no obstante, el consumo excesivo de la carne e irritantes son considerados como factores de riesgo.^{13,14}
- **RETRASO EN DIAGNÓSTICO.** El retraso en el diagnóstico es una situación que aumenta la probabilidad de que el tumor aumente de tamaño y disemine consecuentemente empeorando el pronóstico.⁴ Se ha postulado que solo los pacientes con neoplasias agresivas desarrollan síntomas tempranos, lo que provoca la búsqueda de atención médica inmediata; no obstante, al ser una neoplasia de elevada agresividad el pronóstico no es favorable.¹⁵
- **CONDICIONES DE SALUD CONCOMITANTES.** . Desordenes tales como fallas cardíacas congestivas, arritmias, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades renales y respiratorias y otras neoplasias bajo tratamiento o sin el, empeoran la supervivencia del paciente diagnosticado con carcinoma epidermoide oral.¹⁶

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Lesiones premalignas:

Una lesión premaligna o precancerosa puede ser definida como una alteración morfológica de tejido, en la cual, es más probable que desarrolle una neoplasia comparado con su contraparte clínicamente normal.¹⁷

Dentro de las lesiones consideradas como premalignas se encuentra la leucoplasia, eritroplasia y el liquen plano oral reticular.¹⁷

- **LEUCOPLASIA.** Lesión de alto grado de malignización. Debido a que al presentarse provoca una predisposición mayor a presentar una neoplasia debido a la constante irritación del tejido. La O.M.S la define como una lesión de la mucosa predominantemente blanca, que no puede ser caracterizada clínica o patológicamente como otra entidad específica. Histológicamente es una lesión que tiene células displásicas, con un potencial de malignización del 10% en pacientes mexicanos¹⁸. Es de etiología desconocida. Suele diagnosticarse más frecuentemente a partir de la cuarta década de la vida y las localizaciones más frecuentes son el bermellón del labio, la mucosa yugal y la encía^{17, 18}. Se puede clasificar en:
 1. leucoplasia homogénea, la más frecuente, con poco riesgo de transformación maligna.
 2. Nodular o moteadas, rara, con un riesgo relativamente alto de degeneración a cáncer.
 3. Eritroleucoplasia, similar a la leucoplasia homogénea pero rodeada de lesiones rojizas.

En un estudio realizado por Neville W y Cols. determinaron que el grado de malignización de la leucoplasia es de 17.5%.¹⁹

- **ERITROPLASIA.** La eritroplasia es una lesión de la mucosa bucal eritematosa, aterciopelada y que no se puede clasificar ni clínica ni patológicamente como otra entidad. La eritroplasia es usualmente asintomática y los sitios de localización más frecuentes son: piso de boca, lengua y paladar blando e histológicamente corresponde a diversos grados de displasia, además de contar con un grado de malignización del 6% en pacientes mexicanos.^{17, 18} En un estudio realizado por Neville W. y Cols. en el año 2002, haciendo referencia a diversos análisis de Shafer y Waldron determinó que la eritroplasia tiene un pronóstico clínico mas desalentador que la leucoplasia.¹⁹
- **LIQUEN PLANO.** El liquen plano es considerado una enfermedad autoinmune, se considera una lesión premaligna puesto que existen reportes sobre su transformación maligna (2% en pacientes mexicanos) ¹⁸. El liquen plano reticular clínicamente se distingue como lesiones reticulares que suelen alternar con áreas de eritema y atrofia. Pueden distinguirse las formas de predominio blanco (retículo) asintomáticas y las formas de predominio rojo (eritema/atrofia) que cursan con escozor¹⁷. Es una enfermedad inflamatoria frecuente que causa una morbilidad significativa, que afecta con mayor frecuencia a la mucosa yugal, pero pueden afectar a la lengua, encías, paladar, tracto gastro-intestinal, mucosa genital, vaginal, vesical, laringe y conjuntivas. Se han descrito 3 formas de presentación clínica: forma reticular, forma erosiva y forma atrófica. La forma reticular, la más frecuente, se caracteriza por el desarrollo de lesiones blanquecinas, reticulares, entrelazadas, formando una red, que por lo general afectan de forma simétrica a ambas caras de la mucosa yugal. Esta forma reticular es con frecuencia asintomática, siendo un hallazgo casual durante el examen clínico. La forma erosiva es la que produce más síntomas, se caracteriza por áreas de diversos tamaños, erosivas, con úlceras superficiales cubiertas por una pseudomembrana, en el borde las erosiones es posible observar el patrón de eritema reticulado. La forma erosiva afecta con mayor frecuencia la porción posterior de la boca y las caras laterales de la lengua. La forma atrófica de liquen plano oral suele afectar a la mucosa gingival desarrollando placas

atróficas que producen síntomas tras el contacto con ciertos alimentos y en la limpieza oral.¹⁷

SITIO ANATÓMICO

Los carcinomas pueden presentarse en cualquier sitio anatómico de la cavidad bucal. La variabilidad geográficamente refleja diferencias en los factores de riesgo causales. Dentro de cavidad bucal los sitios de localización preferente incluyen: mucosa bucal, encía superior e inferior, paladar duro, los dos tercios anteriores de lengua, incluyendo su parte dorsal, ventral y lateral, piso de boca y labio. Leite y Koifman mostraron que existe mayor mortalidad en pacientes con carcinomas de lengua que los pacientes con carcinomas de labio.¹²La importancia que reside sobre la observación de la variabilidad del sitio anatómico enfatiza la necesidad de la examinación cercana por parte del profesional de la salud en estos sitios de riesgo.^{20, 21} Además, nos hablarían de diversas conductas biológicas de cada neoplasia debido a su diferencia de sitio anatómico.

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

En un principio con carcinomas pequeños los pacientes pueden referir síntomas vagos, junto con hallazgos físicos mínimos o incluso ser asintomáticos. Sin embargo en carcinomas más avanzados los signos y síntomas comúnmente son: aumento de tamaño en mucosa, dolor, ulceraciones, halitosis, dificultad para abrir la boca, masticar y en el acto de hablar, dolor a la deglución, pérdida de peso y sangrado en carcinomas orales y orofaríngeos en estados avanzados dependiendo siempre de la localización anatómica. Los carcinomas de mayor avance se presentan como crecimientos ulceroproliferativos con áreas de necrosis con extensiones a estructuras circundantes, como hueso, músculo y piel. Desafortunadamente muchos pacientes se presentan cuando los signos y síntomas son propios de una enfermedad avanzada.^{20, 21}

En etapas terminales, los pacientes pueden presentar fístulas orocutáneas, hemorragias constantes, con anemias y caquexias severas.^{21, 22}

Es importante considerar que las características clínicas varían de acuerdo con el sitio anatómico afectado. Los carcinomas de mucosa bucal yugal se pueden presentar como úlceras con los márgenes indurados y crecimientos exofíticos y/o verrugosos. Los carcinomas de lengua pueden aparecer como áreas rojas con nódulos o ulceraciones infiltradas profundamente, provocando disfunción de la lengua. En piso de boca pueden aparecer áreas eritematosas, úlceras pequeñas o lesiones papulares.²¹

Los carcinomas de encía se presentan como crecimientos ulceroproliferativos. Las neoplasias presentes en paladar duro se presentan a menudo como lesiones papulares exofíticas o aplanadas ulceradas. En paladar blando aparecen como lesiones ulceradas con márgenes elevados. Los carcinomas de labio inferior se presentan usualmente en el borde del bermellón como costras induradas o lesiones ulceradas. En labio superior son raros, y por lo general se originan de piel y disemina a mucosa.²¹

METÁSTASIS A LINFONODOS

Una característica importante del carcinoma epidermoide oral es su diseminación regional a linfonodos. Las metástasis a linfonodos pueden ser clasificadas en dos categorías: abiertas (clínicas) y no abiertas (ocultas)⁴. Esta última se caracteriza por ser detectadas únicamente por métodos microscópicos y radiológicos avanzados al realizar tinciones de hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica o análisis molecular de linfonodos disecados. Estas técnicas se aplican cuando los pacientes no presentan evidencias clínicas de metástasis, se ha reportado que estas metástasis ocultas se presentan en el 20-40% de los casos. O-Charoenrat y col. reporto que un grosor mínimo de 5mm es un fuerte factor pronóstico de metástasis a linfonodos y es un indicador para la elección de disección de cadenas ganglionares en cuello.²³

Algunos autores han reportado disminución en la supervivencia en pacientes que presentan diseminación extracapsular y se han asociado con patrones de recurrencia, metástasis a distancia y baja supervivencia.^{23, 24, 25}

- **RADIOLÓGICOS**

Los procedimientos basados en imagenología tienen como finalidad encontrar signos de anormalidades en cualquier sitio corporal. Las radiografías intrabucales en combinación con ortopantomografías pueden ayudar en la identificación del hueso subyacente afectado. Imágenes extrabucales tales como la tomografía axial computarizada y tridimensional, resonancia magnética son frecuentemente utilizadas como auxiliares para evaluaciones clínicas para la determinación del grado de la neoplasia primaria y afección de linfonodos con finalidad quirúrgica.²⁶

- **DISEMINACIÓN DEL TUMOR.**

La diseminación de los carcinomas bucales de células escamosas es relativamente predecible en tejidos que no han recibido previas irradiaciones. La zona anatómica modifica la forma de invasión. En labio disemina de la superficie a profundidad. En piso de boca disemina de manera superficial y profundamente donde invade al músculo milohioideo y glándula submandibular. Los que afectan borde lateral de lengua, pueden diseminar a piso de boca. Los carcinomas de paladar pueden diseminar superficialmente hacia la parte anterior de orofaringe. La diseminación de los carcinomas bucales a hueso es un problema frecuente, la mandíbula es frecuentemente afectada, se cree que la ruta de entrada a hueso es a través de ligamento periodontal en zonas dentadas, no obstante, en zonas edéntulas la infiltración puede ser a través de espacios trabeculares y esponjosos del hueso. Estas neoplasias de mandíbula pueden afectar el nervio alveolar, con predisposición por su parte posterior.²⁵

- **ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS**

Los carcinomas pueden clasificarse según su extensión en los siguientes tipos:

- **CARCINOMA MICROINVASOR.**

Todas las neoplasias intraepiteliales de la mucosa bucal tienen la capacidad de llegar a ser neoplasias invasivas. Patológicamente el carcinoma invasor temprano penetra mínimamente a la lámina propia. Puede llegar a ser extenso en sentido horizontal, no es capaz de invadir músculo o cartílago adyacente pero es capaz de metastizar.⁴

- **CARCINOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL**

Es una neoplasia invasiva con un crecimiento acelerado a través de la membrana basal e infiltración limitada a la lámina propia, esta neoplasia cuenta con penetración lateral extensa.⁴

- **CARCINOMA INVASOR**

La membrana basal es el primer obstáculo que deben atravesar las células neoplásicas en general la membrana basal se pierde en muchos carcinomas invasores. La habilidad de las neoplasias malignas de destruir la membrana basal se ha correlacionado con su potencial invasor y la pérdida de la expresión de laminina y colágeno IV, estos 2 factores puede ayudar en el diagnóstico precoz y la predicción de la conducta biológica de las lesiones orales.^{4,27}

Existen otras clasificaciones y gradificaciones propuestas por diversos autores tales como: Jacobsson, Clark y Breslow. Este último utiliza parámetros tales como: diferenciación tumoral, pleomorfismo celular, infiltrado linfoplasmocitario y descamación para realizar sus mediciones para determinar la agresividad del tumor.⁴

- **PLEOMORFISMO NUCLEAR.**

El pleomorfismo nuclear se valora en relación a la variabilidad de la forma y el tamaño de los núcleos neoplásicos en comparación con los normales. La irregularidad de los contornos nucleares junto al número y tamaño del nucléolo se evalúan como características adicionales.²⁷

- **NÚMERO DE MITOSIS.**

El número de mitosis se debe evaluar en la periferia de los tumores y se deben contar exclusivamente mitosis claras, obviando aquellas imágenes dudosas que pueden corresponder a núcleos picnóticos en apoptosis. Se recomienda para su conteo, la revisión de numerosos campos en alta resolución (40X) y obtener un promedio, de preferencia debe escogerse el borde de infiltración frontal.²⁸

- **GRADO DE QUERATINIZACIÓN.**

El grado de queratinización depende de la forma en que se presente dentro de la población de células tumorales, es decir, si que la queratina se presenta de forma individual o con perlas córneas.^{4, 28,29}

- **PATRÓN DE INVASIÓN.**

Este término se usa para expresar características infiltrativas del tumor, es decir, si el tumor penetra en forma de nichos, listones gruesos o delgados, con bordes definidos o de manera individual.^{4, 28,30}

- **ESTADO DE INVASIÓN TUMORAL.**

Con este parámetro se define a la profundidad de invasión tumoral determinando la distancia que existe entre el epitelio y el último nicho cancerígeno^{28, 31}

- **INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO**

Este parámetro es considerado como un reflejo del estado inmunológico del hospedero frente a la neoplasia. Es recomendable no evaluarlo en zonas de ulceración. De preferencia hay que revisarlo en “fronteras” de las áreas de invasión tumoral.^{28.}

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Los factores pronósticos para carcinoma epidermoide del tracto aerodigestivo superior son múltiples y dependen de diversos factores. El más importante es la existencia de metástasis en ganglios linfáticos cervicales. Su presencia disminuye la supervivencia en 50%. De ahí que la mayoría de las clasificaciones histológicas estén dirigidas a predecir posibilidades de metástasis a ganglios cervicales.⁴

El sistema TNM promulgado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) esta basado exclusivamente sobre apreciaciones clínicas anatómicas, que son el tamaño del tumor (T), diseminación a linfonodos (N) y presencia o ausencia de metástasis (M). Costa y col. han determinado por medio de la clasificación TNM y características histológicas como el grado de queratinización, polimorfismo nuclear e infiltración a linfonodos se puede lograr un buen acercamiento pronóstico.³² El tamaño tumoral y el estado de linfonodos son catalogados como factores pronósticos importantes. Los factores de riesgo que influyen adversamente en el pronostico son dos o mas linfonodos regionales positivos, extensión extracapsular o márgenes positivos en la resección quirúrgica del tumor primario.⁴

El grado de diferenciación histológico se ha correlacionado pobremente con el resultado o desenlace del paciente.³²

GRADO HISTOLÓGICO. A pesar de que es un factor pronóstico, éste se relaciona en gran medida con el tamaño tumoral. Se considera que el mejor sitio para realizar la evaluación es el frente invasivo del tumor. El análisis histopatológico clasifica al carcinoma epiermoide en tres tipos dependiendo de su grado de diferenciación histológica (bien, moderado y pobremente diferenciado), la agresividad de las neoplasias, en la mayoría de los casos, es inversamente proporcional a su grado de diferenciación histológica, es decir, a menor diferenciación mayor agresividad.³³

- Carcinoma Bien diferenciado. Las células de este grado son por lo general tumores de bajo grado, y generalmente se consideran como los de comportamiento menos agresivo, además de conservar la función activa de producción de numerosas perlas de queratina, importante queratinización individual con puentes intercelulares, menos de 2 mitosis por campo histológico, raras mitosis atípicas y escasas células gigantes multinucleadas, pleomorfismo celular y nuclear reducido.³⁴
- Carcinoma Moderadamente diferenciado. Se le llama así a los tumores que producen escasas perlas de queratina y escasa queratinización individual, 2-4 mitosis por campo histológico, algunas mitosis atípicas, moderado pleomorfismo celular y nuclear, escasas células gigantes multinucleadas, pero en los cuales el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, a pesar de su importante desviación de la normalidad.³⁵
- Carcinoma Pobremente Diferenciado: Las células de este grado son tumores precariamente diferenciados o tumores de alto grado no diferenciados, y generalmente son los de comportamiento más agresivos dado que al examinarse son raras las perlas de queratina, es prácticamente inexistente la queratinización individual, existen mas de 4 mitosis por campo histológico, frecuentes mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear pronunciado y frecuentes células gigantes multinucleadas .³⁵

- **CONDUCTA BIOLÓGICA DE CARCINOMAS BUCALES**

Un método para determinar la conducta biológica de los carcinomas se basa en la cuantificación de los parámetros histopatológicos, obteniendo gracias a éstos una mayor confiabilidad en cuanto a periodicidad, recurrencia, metástasis y pronóstico de cada carcinoma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente para el análisis histopatológico se subclasifica al carcinoma epidermoide en tres tipos dependiendo de su grado de diferenciación histológica (bien, moderado y pobremente diferenciado), este método es ampliamente utilizado debido a su facilidad. Se ha establecido que la agresividad de las neoplasias dependerá del grado de diferenciación histológica en el que se encuentre, es decir entre más pobre sea la diferenciación mayor agresividad existirá.

No obstante, en muchas ocasiones esta gradificación no muestra la homogeneidad deseada en cuanto a la conducta biológica mostrada por el carcinoma. Autores tales como: Jacobsson, Clark y Breslow consideran que parámetros tales como: pleomorfismo nuclear, número de mitosis, grado de queratinización, patrón de invasión, estado de invasión tumoral e infiltrado linfoplasmocitario en conjunto son mucho mejores debido a que con estos parámetros se obtiene una conducta biológica de la neoplasia y la respuesta del huésped ante ella. El tener una medición total de los 6 parámetros tumorales nos dará la capacidad para determinar la agresividad tumoral en cada caso. Esto quiere decir, que al tener un amplio abanico de parámetros tendremos más confiabilidad en el pronóstico tumoral. La conjunción de la gradificación de la diferenciación de los carcinomas mas los parámetros histopatológicos es una alternativa para una mejor tipificación de estas neoplasias.

JUSTIFICACIÓN

La gradificación histológica es una herramienta básica para el diagnóstico y clasificación de los carcinomas epidermoides bucales. Diversos estudios hablan sobre la similitud histológica entre los carcinomas, no obstante debemos de recordar que toda neoplasia cuenta con una conducta individual y anárquica. Se ha demostrado que la agresividad depende de factores tales como el grado de pleomorfismo nuclear, el número de mitosis encontradas, grado de queratinización, tanto de índole individual o mediante perlas de queratina, el patrón de invasión, el estado de invasión tumoral y el infiltrado linfoplasmocitario. Estos parámetros describen de una manera mas detallada cada tipo histológico del carcinoma.

El presente estudio nos permitirá conocer la relación que guardan los parámetros histopatológicos antes mencionados con el grado de diferenciación histológica, lo cual nos hablaría o propondría un mejor método para definir la agresividad e invasión de cada crecimiento tumoral.

HIPÓTESIS

1. Los carcinomas epidermoides orales pobremente diferenciados presentarán mayor gradificación de los parámetros histopatológicos

OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación entre los parámetros histopatológicos con el grado de diferenciación histológica, para determinar la agresividad y el grado de invasión de cada neoplasia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar que grado de diferenciación histológica presenta la mayor gradificación de los parámetros histopatológicos seleccionados.

Establecer una proporción de diferenciación entre los tres grados de diferenciación en base a los parámetros histopatológicos seleccionados.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Bloques de parafina.
- Portaobjetos silanizados.
- Microscopio Olympus BX40.
- Aceite de inmersión.
- Hematoxilina
- Eosina.
- Microscopio Zeiss Axiolab del Departamento de Patología del DEPeI.
- Cámara Sony MPEG MovieEX del Departamento de Patología del DEPeI.
- Monitor Trinitron Sony del Departamento de Patología del DEPeI.
- Acetatos prestandarizados para enmarcar un campo visual de 10x, 40x y 100x.

El análisis de los datos se realizó a través de la determinación histopatológica donde se midieron los seis parámetros histopatológicos de la siguiente manera:

1.- La determinación de la profundidad se realizó en una magnificación a 10 x en donde se midió la máxima longitud (epitelio superficial a célula o nicho invasor de mayor profundidad) para determinar la profundidad expresada en milímetros, además se gradificó de la siguiente manera.⁴ La medición se realizó con ayuda de un acetato estandarizado para enmarcar un campo visual de 10x.

- Grado 1. Neoplasia confinada al epitelio, carcinoma in situ o cuestionable invasión.
- Grado 2. Invasión que afecta claramente la lámina propia.
- Grado 3. Invasión por debajo de la lámina propia. Células neoplásicas adyacentes a músculo, glándulas salivales y/o periostio.
- Grado 4. Invasión a través del hueso o invasión profunda de planos musculares

2.- Para la determinación de pleomorfismo nuclear se utilizaron 5 campos visuales de 40 x donde se cuantificaron las células pleomórficas asignando un grado realizando un promedio de la cuenta de los 5 campos⁴.

- Grado 1. Representa a las células con poco pleomorfismo nuclear o celular, en una población relativamente homogénea. Más del 75% de las células neoplásicas presentan maduración.
- Grado 2. Las células neoplásicas muestran moderado pleomorfismo nuclear. Entre 50 y 75% de las células malignas indican maduración.
- Grado 3. Corresponde a una población de células con abundante pleomorfismo nuclear. Entre 25 a 50% de la población de células neoplásicas denotan maduración.
- Grado 4. Hay notorio pleomorfismo nuclear. Solo hay entre menos de 25% de células maduras.

3.- Para la determinación del número de mitosis se utilizaron 5 campos visuales a 40 x donde se cuantificaron las células mitóticas realizando un promedio de los 5 campos determinados⁴:

- Grado 1. Cero a una mitosis por campo.
- Grado 2. Dos a tres mitosis.
- Grado 3. Cuatro a cinco mitosis.
- Grado cuatro. Más de seis mitosis.

4.- Para determinar el tipo de invasión se observó la longitud total de la lesión en un campo visual de 10 x expresando las características infiltrativas del tumor según la siguiente gradificación⁴.

- Grado 1. Neoplasia compuesta de áreas sólidas o mantos de células neoplásicas con bordes definidos o de tipo “empujante”.
- Grado 2. Neoplasia con infiltración en cordones sólidos, bandas o “listones”.

- Grado 3. Grupos pequeños de células o cordones delgados, que infiltran el estroma. El número de células en cada grupo no debe ser menor de 15.
- Grado 4. Neoplasia con marcada invasión, con células que infiltran de manera individual, o en grupos menores de 15 células.

5.- Para determinar el infiltrado linfocitario se observó la longitud total de la lesión en un campo visual de 10 x para determinar la cantidad de agregado linfocitario hallado. Asignando un grado⁴:

- Grado 1. Infiltrado intenso de linfocitos y/o células plasmáticas, en estrecha relación con células neoplásicas.
- Grado 2. Infiltrado moderado.
- Grado 3. Infiltrado escaso.
- Grado 4. Nulo.

6.- Para determinar el grado de queratinización se observó la longitud total de la lesión en un campo visual de 10x asignando un grado⁴:

- Grado 1. Se trata de neoplasias altamente queratinizantes, donde más de 50% de células neoplásicas muestran queratinización.
- Grado 2. Neoplasias moderadamente diferenciadas, de las cuales 20 a 50% de sus células muestran queratinización.
- Grado 3. Mínima queratinización, donde 5 a 20% de células neoplásicas presentan queratinización.
- Grado 4. Mínima a nula queratinización. La población celular neoplásica muestra poca o nula queratinización individual

Los datos fueron compendiados en la siguiente tabla:

Laminilla	Profundidad (mm)	Profundidad (grados)	Pleomorfismo	No. Mitosis	Patrón Invasivo	Infiltrado Linfocitario	Queratinización

LAMINILLA	PROFUNDIDAD (mm)	PROFUNDIDAD	PLEOMORFISMO	No. MITOSIS	P.INVASIÓN	I.LINFOCITARIO	QUERATINIZACION
1	7.5	2	3	3	2	2	3
2	5.1	3	3	3	2	1	2
3	1.5	2	2	2	2	3	3
4	2	2	2	3	2	2	2
5	10	2	3	2	2	1	3
6	4.2	3	2	2	2	2	2
7	5.5	3	2	3	3	1	2
8	4.7	3	3	2	2	1	1
9	6	3	2	3	2	1	2
10	5.5	2	3	2	2	1	1
11	5	2	2	3	2	3	2
12	5	3	2	3	2	1	2
13	5	2	3	2	3	1	2
14	10.5	2	2	3	2	1	3
15	2	3	2	3	2	1	3
16	5.5	2	3	2	2	1	3
	PROM. 5.31	MODA 2	MODA 2	MODA 3	MODA 2	MODA 1	MODA 2
	MAX. 10.5	MEDIANA 3	MEDIANA 2	MEDIANA 3	MEDIANA 2	MEDIANA 1	MEDIANA 2

17	6	3	2	3	3	1	4
18	1.7	3	3	3	3	2	4
19	5.2	2	3	3	2	1	4
20	2	3	3	3	2	3	3
21	2.7	2	3	4	2	2	2
22	2.5	2	3	4	2	1	3
23	7.5	3	3	3	2	2	4
24	11.5	3	3	4	3	1	3
25	3.5	2	4	3	3	3	3
26	7	2	3	2	2	3	1
27	2.5	2	3	2	2	3	2
28	9	3	3	3	3	2	3
29	7.5	3	3	2	2	1	3
	PROM. 5.27	MODA 3	MODA 3	MODA 3	MODA 2	MODA 1	MODA 3
	MAX. 11.5	MEDIANA 3	MEDIANA 3	MEDIANA 3	MEDIANA 2	MEDIANA 2	MEDIANA 4

30	2.7	3	3	4	3	3	3
	PROM. 2.7	MODA 3	MODA 3	MODA 4	MODA 3	MODA 3	MODA 3
	MAX. 2.7	MEDIANA 3	MEDIANA 3	MEDIANA 4	MEDIANA 3	MEDIANA 3	MEDIANA 3

- UNIVERSO O POBLACIÓN.

Treinta especímenes diagnosticados como carcinoma epidermoide bucal obtenido del Servicio de diagnóstico histopatológico del Laboratorio de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología del periodo 2000-2005.

- TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo y Analítico

- CRITERIO DE INCLUSIÓN.

Muestras que sean diagnosticas histológicamente como carcinoma epidermoide.

- CRITERIO DE EXCLUSIÓN.

Son todas aquellas muestras que sufrieron daños en el tejido durante el procesado.

- VARIABLES DEPENDIENTES.

Profundidad de invasión, Pleomorfismo nuclear, Número de mitosis, Patrón de invasión, Infiltrado linfocitario, Grado de queratinización.

- VARIABLE INDEPENDIENTE.

El grado de diferenciación histológica de las muestras de carcinoma epidermoide obtenidas.

RECURSOS

- Materiales y equipo.
- Bloques de parafina.
- Portaobjetos silanizados.
- Aceite de Inmersión.
- Acetatos milimetrados para medición de profundidad expresada en milímetros facilitados por el Dr. Daniel Quezada Rivera.
- Equipo de laboratorio de Patología Bucal que consta de microscopio, cámara fotográfica y televisor adaptados para realizar mediciones de campos microscópicos facilitados por el Dr. Daniel Quezada Rivera.

REACTIVOS.

- Hematoxilina.
- Eosina.

HUMANOS

- Agradecemos a:
CDPB. Daniel Quezada Rivera y alumnos del departamento de Patología Bucal del DEPeI al permitir el acceso a los registros de interpretación histológica del Departamento. Al Dr. Luis Alberto Gaytán y a la Dra. Elba Rosa Leyva por la facilitación del material (bloques del departamento de Patología Bucal de la Facultad de Odontología de la U.N.A.M).
Si de este trabajo se diera una publicación nacional o internacional se darían los créditos correspondientes a las personas antes mencionadas.

FÍSICOS

- Laboratorio de Inmunología de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Laboratorio de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizaron pruebas de Tendencia Central y Dispersión. Se realizó la prueba de ANOVA.
- Para establecer la correlación entre el índice total de agresividad y el grado de diferenciación se utilizará la prueba estadística de Spearman.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de **16** muestras de CEO bien diferenciados, un total de **13** muestras de CEO moderadamente diferenciados y **1** muestra de CEO pobremente diferenciado.

Los carcinomas BIEN DIFERENCIADOS presentaron una profundidad promedio (distancia entre el epitelio y el último nicho invasor) de **5.31 mm**. Mientras que la profundidad expresada en grados fue **2**, que corresponde a una invasión que afecta claramente la lámina propia. (Figura 1).

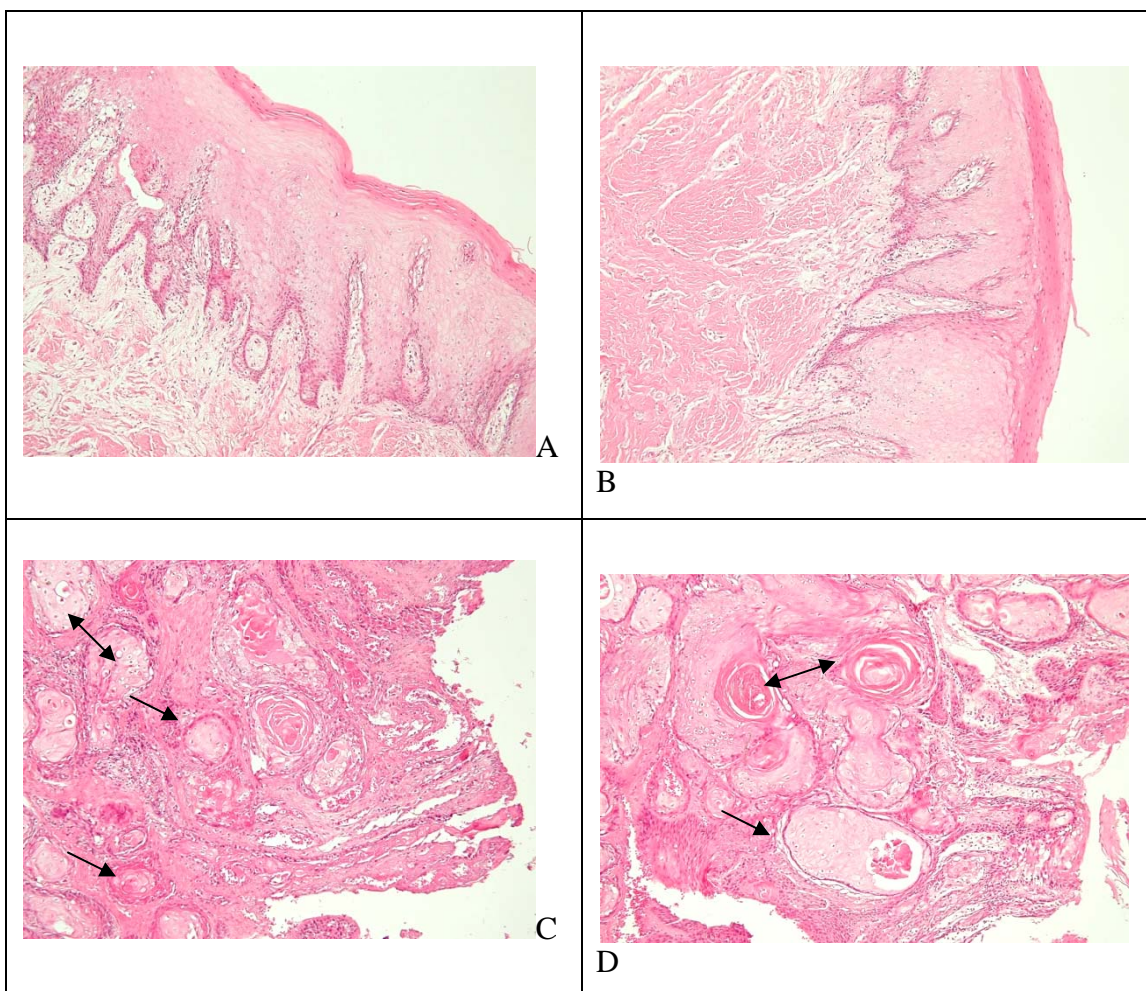


Figura 1. A) Fotomicrografía a 10x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa epitelio superficial queratinizado, clavos epiteliales atípicos y tejido conjuntivo laxo. B) Fotomicrografía a 10x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa la continuidad del epitelio superficial queratinizado y tejido conjuntivo laxo. C). Fotomicrografía tomada a 10x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa un número infiltrativo de nichos sólidos de células tumorales con bordes definidos en estrecha relación con infiltrado inflamatorio abundante. D). Fotomicrografía tomada a 10x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se aprecia la profundidad de los últimos nichos sólidos invasores con bordes definidos de células tumorales en el presente corte histológico, en estrecha relación con un infiltrado inflamatorio abundante y perlas de queratina.

Para el pleomorfismo nuclear, el grado predominante fue **2**, lo que corresponde a un moderado pleomorfismo nuclear (50 y 75% de las células malignas indican maduración). Para el número de mitosis, el grado predominante fue **3**, que corresponde a un número de cuatro a cinco mitosis por campo. Para el patrón de invasión, el grado predominante fue **2**, que corresponde a una neoplasia con infiltración en cordones sólidos, bandas o listones. Para el infiltrado linfoplasmocitario, el grado predominante fue **1**, que corresponde a un infiltrado intenso de linfocitos y/o células plasmáticas, en estrecha relación con células neoplásicas. (Figura 2).

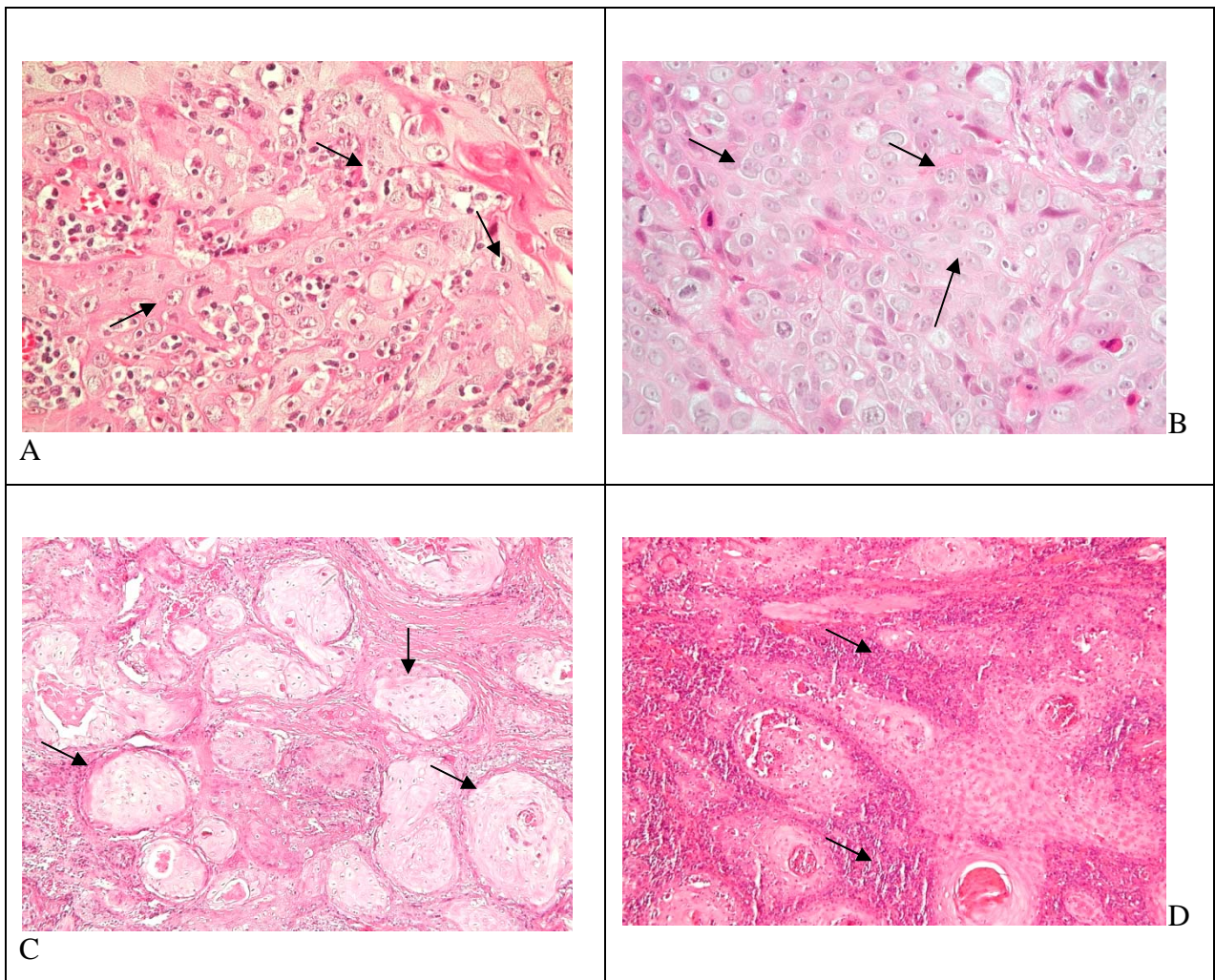


Figura 2 A) Fotomicrografía tomada a 40x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observan células con escaso pleomorfismo nuclear o celular, en una población relativamente homogénea. B). Fotomicrografía tomada a 40x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa un número mínimo de células mitóticas en nichos sólidos de células tumorales. C). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa un área compuesta de nichos sólidos o mantos de células tumorales con bordes definidos en relación a un tejido conjuntivo fibroso. D). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se observa abundante infiltrado linfoplasmocitario en relación a nichos sólidos de células tumorales.

Finalmente para el grado predominante de queratinización fue **2**, que corresponde a neoplasias moderadamente diferenciadas, de las cuales 20 a 50% de sus células muestran queratinización. (Figura 3).



Los carcinomas MODERADAMENTE DIFERENCIADOS presentaron una profundidad promedio de **5.27 mm**. Mientras que la profundidad expresada en grados fue **3**, que

corresponde a una invasión por debajo de la lámina propia. Células neoplásicas adyacentes a músculo, glándulas salivales y/o periostio.(Figura 4).

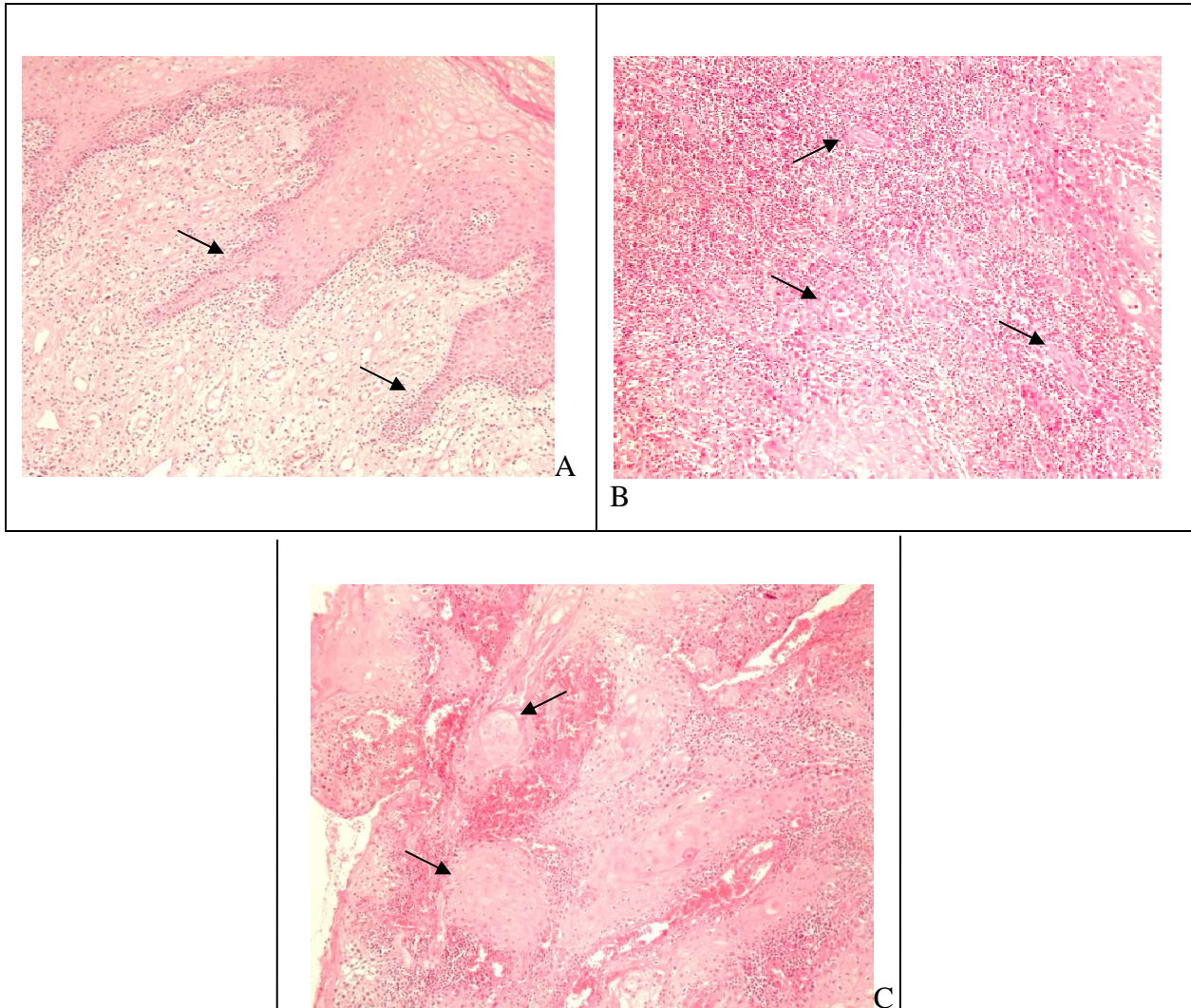


Figura 4 A). Fotomicrografía tomada a 10x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observa epitelio superficial y clavos epiteliales atípicos en relación a un tejido conjuntivo laxo. B). Fotomicrografía tomada a 10x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se aprecian grupos pequeños de células tumorales infiltrativas en relación a un infiltrado linfoplasmocitario escaso. C). Fotomicrografía tomada a 10x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observan los últimos nichos invasores de células tumorales en el presente corte histológico en relación a un infiltrado linfoplasmocitario moderado.

Para el pleomorfismo nuclear, el grado predominante fue **3**, que corresponde a una población celular con abundante pleomorfismo nuclear (entre 25 a 50% de la población de células neoplásicas denotan maduración). El número de mitosis, patrón de invasión e infiltrado linfocitario, presentaron un patrón similar a los carcinomas bien diferenciados. (**3**, **2** y **1** respectivamente). (Figura 5).

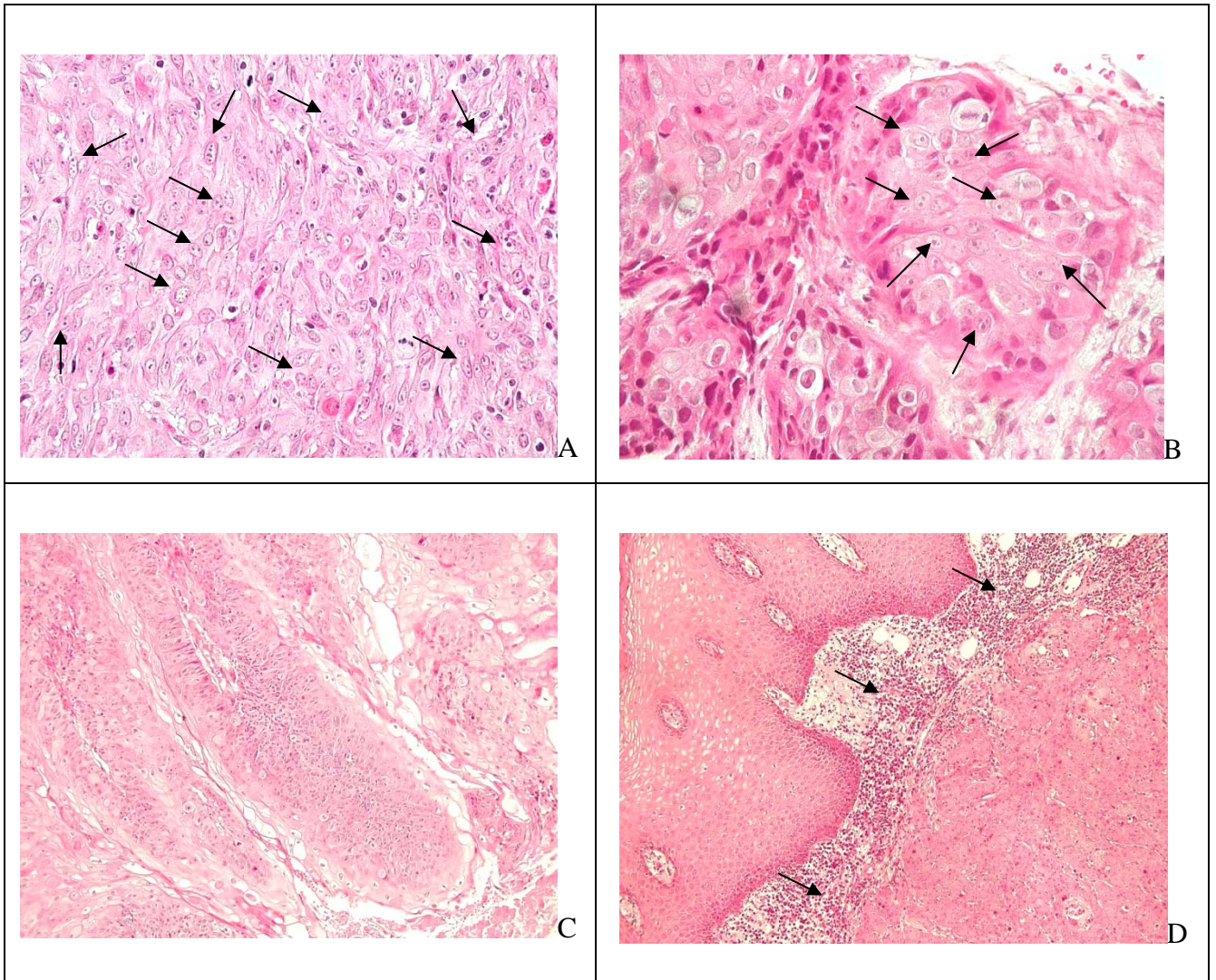


Figura 5 A). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se aprecia un abundante pleomorfismo nuclear y celular. B). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observan abundantes células mitóticas en los nichos invasores. C). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observa el patrón de invasión en forma de listones gruesos en relación a un infiltrado linfoplasmocitario escaso. D). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observa epitelio superficial y ensanchamiento del clavo epitelial en la base en relación a un infiltrado linfoplasmocitario abundante.

Y finalmente el grado predominante de queratinización fue **3**, que corresponde a una mínima queratinización, donde 5 a 20% de células neoplásicas presentan queratinización. (Figura 6).

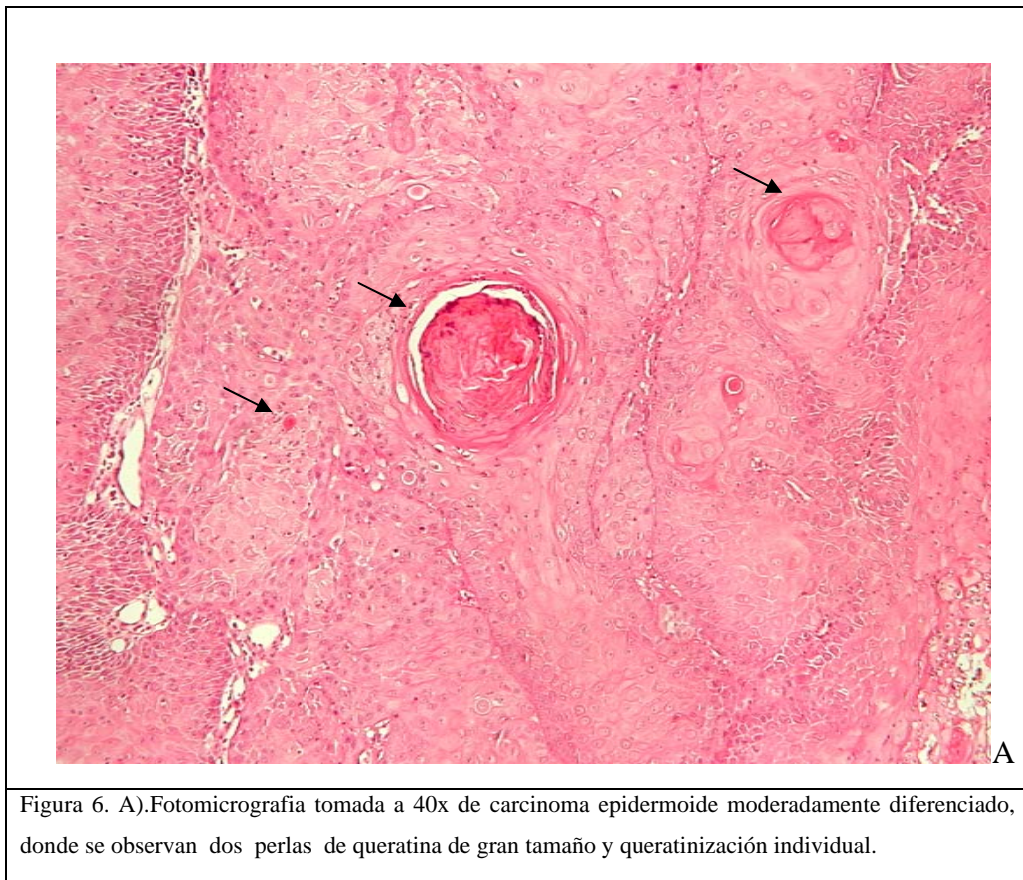


Figura 6. A).Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, donde se observan dos perlas de queratina de gran tamaño y queratinización individual.

Los carcinomas **POBREMENTE DIFERENCIADOS** presentaron profundidad promedio de **2.7 mm**. Mientras que la profundidad expresada en grados fue **3**, que corresponde a una invasión por debajo de la lámina propia. Células neoplásicas adyacentes a músculo, glándulas salivales y/o periostio. (Figura 7).

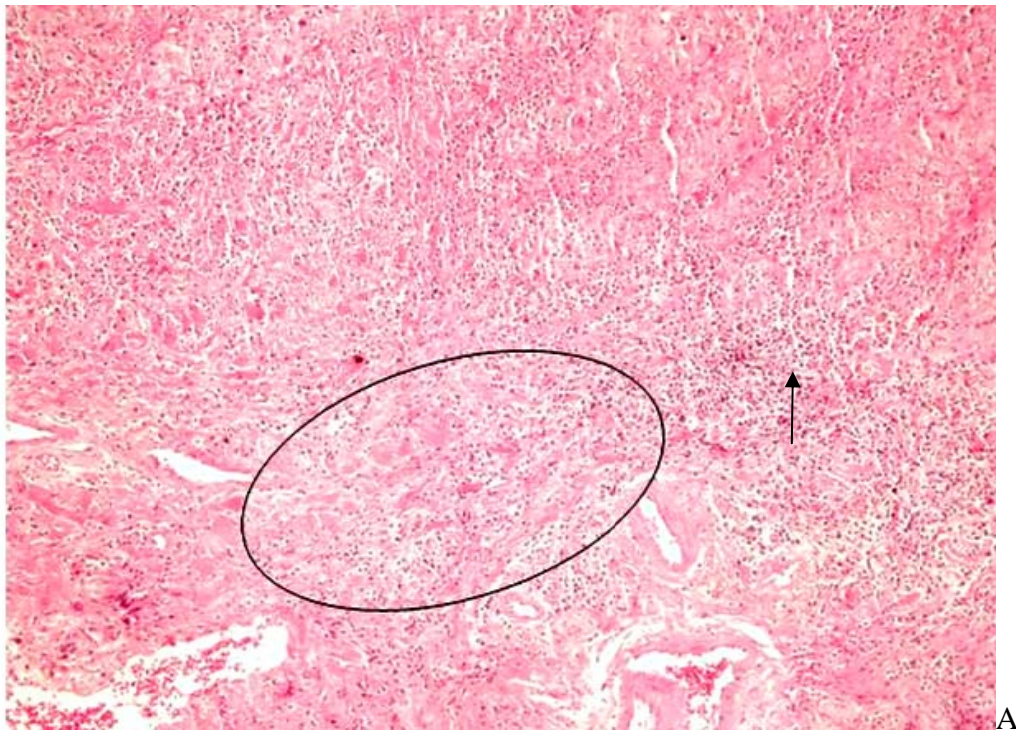


Figura 7 A). Fotomicrografía tomada a 10x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se observan grupos con células que infiltran de manera individual el estroma (óvalo) en relación a un infiltrado linfoplasmocitario moderado.

El pleomorfismo nuclear tuvo un grado predominante de **3**, que corresponde a una población de células con abundante pleomorfismo nuclear. Entre 25 a 50% de la población

de células neoplásicas denotan maduración. Para el número de mitosis, el grado predominante fue **4**, que corresponde a más de seis mitosis por campo examinado.

Para el patrón de invasión, el grado predominante fue **3**, que corresponde a grupos pequeños de células o cordones delgados, que infiltran el estroma. Para el infiltrado linfoplasmocitario, el grado predominante fue **3**, que corresponde a un infiltrado moderado. (Figura 8).

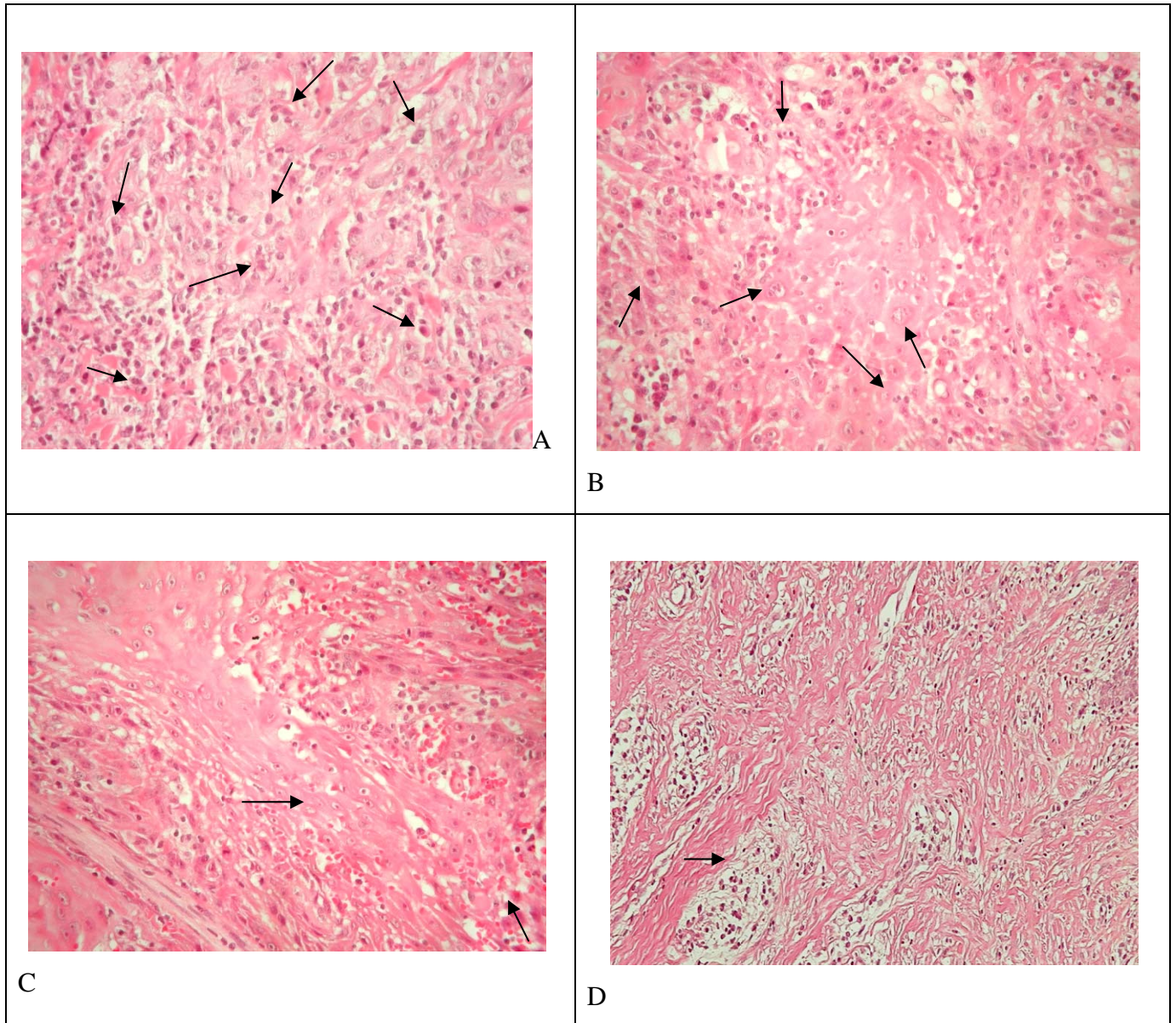
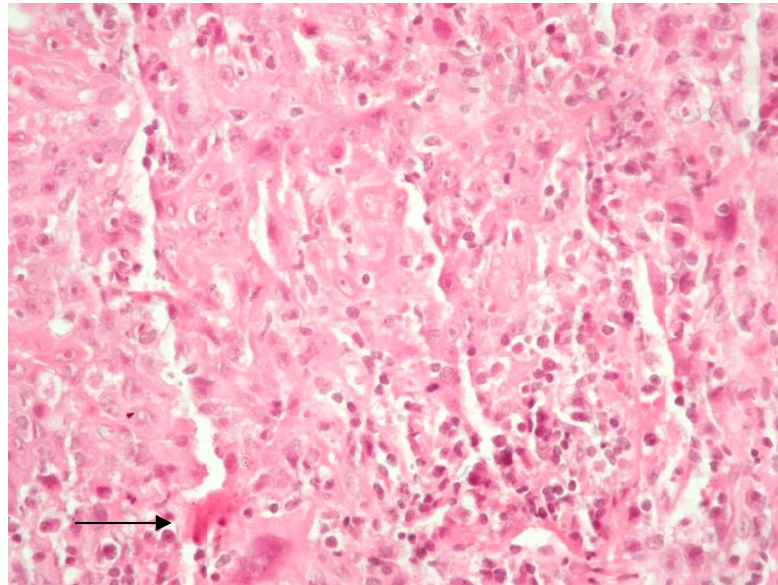


Figura 8 A). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado donde se observa un pleomorfismo nuclear y celular abundante. B). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se observan abundantes células mitóticas. C). Fotomicrografía tomada 40x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se observan grupos pequeños de células o cordones delgados, que infiltran el estroma. D). Fotomicrografía tomada a 10x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se observa un infiltrado linfoplasmocitario moderado en relación a un tejido conjuntivo laxo.

Y finalmente, el grado predominante de queratinización fue **3**, que corresponde a una mínima queratinización, donde 5 a 20% de células neoplásicas presentan queratinización. (Figura 9).



A

Figura 9 A). Fotomicrografía tomada a 40x de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se observa mínima queratinización celular

Al realizar el análisis estadístico (ANOVA) no se encontró significancia estadística en los parámetros siguientes: Número de mitosis, patrón de invasión, infiltrado linfoplasmocitario, profundidad expresada en grados y profundidad expresada en milímetros ($p > 0.05$).

No así en los parámetros de grado de queratinización y pleomorfismo nuclear ($p=.046$ y $P=.015$ respectivamente). Esto concuerda con el hecho de que se encontró un patrón de aumento en estos parámetros conforme se perdía diferenciación, es decir, los carcinomas bien diferenciados tenían menor pleomorfismo nuclear y queratinización que los carcinomas moderadamente y pobremente diferenciados.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista histológico los carcinomas bien diferenciados representan el 50%, como ocurre en otras zonas próximas a la cavidad bucal tales como la laringe y no así en la orofaringe donde predominan las formas pobremente diferenciadas.³⁶ Aunque se ha tratado de relacionar este aspecto con la mayor o menor agresividad del tumor (sugiriéndose que en general las formas bien diferenciadas eran más benignas, produciendo menos metástasis ganglionares y recidivas tumorales), en la revisión de distintos trabajos la mayoría de autores no encuentra relación alguna.^{37,38} No obstante, habría que destacar que lo que estos autores publican es una relación entre pronóstico y supervivencia de los pacientes utilizando factores tales como la edad, tabaco, alcohol y un estado buco-dental deplorable y no una relación entre parámetros histopatológicos tales como: pleomorfismo nuclear, número de mitosis, grado de queratinización, patrón de invasión, estado de invasión tumoral e infiltrado linfoplasmocitario.

Sánchez López y Sicilia Gutiérrez relacionan la invasión perineural directamente con la profundidad tumoral, esto muestra una clara concordancia entre aquellos tumores con valores elevados de profundidad tumoral y un comportamiento clínico agresivo manifestándose en un alto índice de recidivas y una alta tasa de mortalidad.³⁹ Destacando además que estos autores utilizaron parámetros histopatológicos tales como cuantificación de mitosis, patrón de invasión tumoral y profundidad tumoral.

El resultado de la gradificación total del parámetro de profundidad de invasión fue para el CEO bien diferenciado de 2, mientras que para el CEO moderadamente y pobremente diferenciado fue de 3. lo que demuestra que la determinación de la profundidad tumoral de

distinta localización, constituye actualmente un parámetro de extrema importancia, condicionando el estadio, tratamiento y pronóstico determinante en la conducta biológica o desarrollo de las metástasis.³⁹

Actualmente se considera más efectivo el sistema para gradificación de neoplasias propuesto por Bryne o «Sistema de graduación de frente tumoral» en el que como su nombre lo indica se toma en cuenta la zona de el frente invasivo y se introducen un pequeño número de variables tales como localización, estadio, grado de diferenciación y número de mitosis y que se aplica únicamente en la interfase entre el tumor y el huésped.⁴⁰

Los resultados obtenidos concuerdan con el hecho de que los carcinomas epidermoides moderada y pobremente diferenciados presentan una mayor agresividad, debido a que presentan una alta gradificación establecida por los seis parámetros histopatológicos utilizados.

El resultado del número de mitosis que se obtuvo en el presente estudio fue 3 para los CEO bien y moderadamente diferenciados mientras que el CEO pobremente diferenciado obtuvo un grado 4, lo que demuestra que mientras menos diferenciado sea el carcinoma mayor gradificación obtendrá en los parámetros histopatológicos. Yuen *et al.* reportó la posibilidad de obtener resultados reproducibles mediante el recuento de figuras mitóticas por campo de alta resolución.⁴¹ Simpson *et al.* por el contrario, propuso un enfoque diferente que permitía minimizar la variabilidad en la estimación de la mitosis a través de la aplicación de una formulación matemática. La variabilidad en el recuento mitótico entre distintos patólogos se debe a dos factores: variabilidad de la celularidad tumoral y variabilidad del campo elegido para realizar el análisis.⁴²

De todos los parámetros histopatológicos considerados, aquel que presenta un valor pronóstico más escaso es el grado de diferenciación. Esta discordancia entre la graduación histológica y el comportamiento biológico tumoral, se explicaría en relación a la subjetividad de dicho método, que ha provocado la pérdida de consenso en relación con su valor pronóstico, ya que en el mismo no se tienen en cuenta ciertos parámetros con carácter pronóstico que evalúan la interfase tumor-huésped.^{43,44,45}

Los resultados que se obtuvieron en este estudio sobre el parámetro de patrón de invasión arrojan que para los CEO bien y moderadamente diferenciados el resultado total de la gradificación fue de 2, mientras que para el CEO pobremente diferenciado fue de 3. El CEO se caracteriza por presentar epitelio con signos de anaplasia dispuesto en cordones o islotes de células pleomórficas, algunas hipercromáticas, mitosis atípicas y abundantes, con aumento de relación núcleo/citoplasma, generalmente nucléolos prominentes, y formación de perlas de queratina.

La agresividad de una neoplasia es determinada por la participación del parámetro de patrón de invasión. Actualmente se considera que tanto mayor invasividad se presente, mayor agresividad tendrá la neoplasia.⁴⁶

Los resultados que se obtuvieron en el presente estudio a cerca del grado de queratinización demostraron que para el CEO bien diferenciado existía un grado 2, mientras que para los CEO moderadamente y pobremente diferenciados el grado fue de 3.

Dentro de los sellos de la carcinogénesis una de las peculiaridades es el potencial de duplicación ilimitado, este potencial favorece la proliferación no la diferenciación.

El infiltrado linfocitario mostró para los CEO bien y moderadamente diferenciados la gradificación de 1, mientras que para el CEO pobremente diferenciado el grado total fue 3.

Se ha propuesto que entre mayor infiltrado inflamatorio mejor es la respuesta por parte del paciente ante la neoplasia, no obstante actualmente se ha considerado que el sitio de la biopsia podría ser determinante.⁴⁶

Aunque existen diversos parámetros histopatológicos o factores clinicopatológicos para evaluar el pronóstico y el tipo de tratamiento al que un carcinoma debe de ser sometido, se seleccionaron solamente los seis parámetros que a nuestra consideración cumplían con las características de poder ser sometidos a un proceso de medición de manera más accesible y con un enfoque más encaminado a determinar la agresividad del carcinoma epidermoide bucal.

CONCLUSIÓN.

En cuanto a su comportamiento los CEO bien diferenciados obtuvieron una gradificación total de 12, mientras que los CEO moderadamente diferenciados obtuvieron una gradificación de 15, siendo los CEO pobremente diferenciados los más altos en la gradificación con 19 en la revisión de los seis parámetros histopatológicos

Debido a los resultados obtenidos en este estudio se justifican efectuar los estudios pertinentes de las biopsias de pacientes diagnosticados con carcinoma epidermoide bucal basándose en la utilización de los seis parámetros histopatológicos expuestos debido a que el carcinoma epidermoide bucal es un problema de salud pública de gran magnitud, en donde el papel del odontólogo es de suma importancia en cuanto a la difusión de información para lograr la prevención de este mal y la detección de los casos de cáncer bucal en lo que se conocería como una etapa interceptiva en una etapa temprana, lo cual se traduciría en un tratamiento adecuado.

Tomando en cuenta la línea de investigación acerca de el estudio de los parámetros histopatológicos y carcinoma epidermoide bucal podemos asentarla como base para iniciar un estudio prospectivo en el que podríamos llegar a determinar si existe una relación directa entre el aumento de la gradificación de los parámetros histopatológicos descritos en este estudio y la modificación en el pronóstico que se le dé a cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNES L, Evenson J, Reichard P, Sidranky D. Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. WHO Classification Head and Neck Tumors. Lyon. IARC: 2005.
2. SHIBUYA K, Mather CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murria CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer 2002; 2:1-26.
3. MOHAR A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macias T, De la Garza JG. Epidemiologia descriptiva de cancer en el Instituto Nacional de Cancerlogia de Mexico. Salud Publica de Mexico 1997; 39 (4): 1-6.
4. MENESES AG. Adalbero M T, Luz Ma R G. Patología quirúrgica de cabeza y cuello. México Trillas c 2006.
5. FUTREAL PA, Coin L, Marshall M, Down T, et al. A census of human cancer genes. Nature Rev. 2004 4. 177-83.
6. LO WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RCS. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. J Oral Maxillofacial Surg 2003; 61: 751-8.
7. GHOSHAL S, Mallick I, Panda N, Sharma S. Carcinoma of the buccal mucosa: Analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors. Oral Oncology 2006 Article in press.
8. SAPP J.P. Lewis R. Eversole, George Pwyssocki. Patologia oral y maxillofacial contemporanea. Madrid Elsevier. C 2005
9. BUENO-CARDOSO A, Gutierrez-Salinas J, Morales-Gonzalez JA. El consumo de etanol incrementa los riesgos de cáncer bucal. Med Int Mex 2004;20:221-6.
10. SCULLY C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. British Dental Journal 2005; 199:203-7.
11. IBIETA BR, Lizan M, Frias-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ruiz-Godoy LM, et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. Oral Surg Oral Med ORAL Pathol Oral Radiol Endod 2005;99:311-5.

12. LEITE ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998;34:347-52.
13. NOTANI PN, Jayana K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancer. *Nutr Cancer* 1987; 10: 103-13.
14. NEGRI F, Franceschi S, Boseti C. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2000;86: 122-7.
15. ALLISON P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delay in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 161-70.
16. PICCIRILLO JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1172-9.
17. SCHEPMAN KP, Van der Waal I. A proposal for classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995;31B:396-8.
18. DONOHUÈ Cornejo Alejandro, Leyva Huerta Elba Rosa, Ponce Bravo Santa, Aldape Barrios Betariz, Quzada Rivera Daniel, Borges Yañez Aina y Aguirre Montes de Oca Alfredo. Distribución de condiciones y lesiones de la mucosa bucal em pacientes adultos mexicanos, *Ver. Cubana Estomatol*; 2007; 45 (1).
19. BRAD W. Neville, DDS, Ferry A, Day, MD, FACS. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J. Clin.* 2002;52:195-215
20. BELLO-SANTOS P, Reyes-Velásquez JO, Vejar-Alba I. El papel del Cirujano Dentista en la detección oportuna del cáncer bucal. Presentación de un caso. *Med Oral* 2001; 3(2): 65-8.
21. PITIPHAT W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002; 81(3): 192-7.
22. KERDPON D, Sirlung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in souther Thailand. *Oral Oncology* 2001; 37: 216-21.
23. O-CHAROENRAT P, Pillai G, Oatel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003; 39:386-90.

24. GREENBERG JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathological and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003;98:508-15.
25. WOOLGAR JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-7.
26. RAHIMA B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med ORAL Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97:423-31
27. JING J, Li L, He W, Sun G. Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jun;64(6):896-901.
28. TIMAR J, Csuka O, Remenar E, Repassy G, Kasler M. Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer and Metastasis. Reviews* 2005; 24: 107-27.
29. WARBURTON G, Nikitakis NG, Roberson P, Marinos NJ, Wu T, Sauk JJ Jr, Ord RA, Wahl SM. Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):475-84.
30. ESPINOZA S. Lucia, Maria F.M, Nelson L, Verónica O P. Recibido: 8-12-2002
Aceptado: 29- 06-2003. *Med Oral* 2004;9:197-203. Evaluación del grado de queratinización y el recuento de AgNORs en citología exfoliativa de mucosa oral normal d individuos fumadores y no fumadores. Alejandra Isabel Orellana Bustos , Iris.
31. LEYVA H. Rosa, Elisa VM, Marcela R M, Arith Za D. *REV ESP PATOL* 2004; Vol 37, n.º 3: 287-293. Marcador de regiones de organizadores nucleolares en lesiones epiteliales de cavidad bucal.

32. SICILIA S, López JD, Gutiérrez MA, Capitán Cañadas LM, Labrot I, Castillo S, Valencia Laseca E. Madrid sep.-oct. 2005 Profundidad tumoral y variables histopatológicas en el carcinoma epidermoide lingual. Estudio retrospectivo sobre 60 pacientes..
33. BELÉN G,M, Perea JF Val B, Ramón S,B. Estudio inmunohistoquímico del carcinoma epidermoide de labio Epidermoid carcinoma of the lip: An immunohistochemical study. Med. oral patol. oral cir. bucal (Ed.impr.) v.10 n.5 Valencia nov.-dic. 2005.
34. COSTA ALL, Araujo-Junior RF, Ramos CCF. Correlation between TNM classification and malignancy histological features of oral squamous cell carcinoma. Rev Bras Otorrinolaringol 2005; 71(2): 181-7.
- 35.QUADE G. Grado Histológico del tumor.University of Bonn. Medical Center. Nov 2006.
36. SANTA CRUZ RUIZ, S. Valor pronóstico de la morfometria y estereologia nuclear en pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. 1996.
37. FERNANDEZ NOGUERAS, FJ, Esquivas López, JJ. Valor pronóstico de la anatomía patológica convencional en el carcinoma epidermoide laríngeo. Acta Otorrinolaringol Esp 1991;42:169-176.
- 38.WOLF,GT, Makuch, RW, y Baker, SR. Predictive factors for tumor response to perioperative chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma. The Head and Neck Contracts Group. Cancer 1984; 54: 2869-2877.
39. SANCHEZ LOPEZ JD, Sicilia Gutierrez MA, Capitan Cañadas LM, Labrot Moleón I, Martinez Villalobos Castillo S, Valencia Laseca B. Profundidad Tumoral y variables histopatológicas en el carcinoma epidermoide lingual. Estudio sobre 60 pacientes. 4.11. 2005: 09;19 241-50.

40. BRYNE M. A multivariate study of the prognosis of oral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1991; 68: 1994-8.
41. YUEN APW, Lam KY, Chan ACL et al. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of tongue. *Am J Surg* 1998; 175: 242-44.
42. SIMPSON JF, Dutt PL, Page DL. Expression of mitosis per thousand cells and cell density in breast carcinomas. *Hum Pathol* 1992; 23: 608-11.
43. ROLAND N, Caslin A, Nash J et al. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 226-29.
44. SÁNCHEZ LÓPEZ JD, Clara Chamorro Santos, Javier Esquivias López-Cuervo, Eduardo Valencia Laseca: Factores histopatológicos en el carcinoma lingual de células escamosas. Vol. 39, n.º 2, 2006.
45. ASOCIACIÓN DENTAL MEXICANA, AC Revista de la Asociación Dental Mexicana Número 4 Julio-Agosto 2002.
46. MARTINEZ R B, Cáncer de la mucosa Oral. Universidad Mayor. Facultad de Odontología.