



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**METÁSTASIS DE CARCINOMA DE MAMA A LA ENCÍA,
PRESENTACIÓN DE UN CASO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

FABIOLA BECERRIL CHÁVEZ.

TUTOR: C.D. ENRIQUE GRAGEDA CANTÚ.

ASESORA: Mtra. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	..	Págs
1. Antecedentes		6
1.1 Antecedentes históricos		6
1.2 Planteamiento del problema		8
1.3 Justificación		8
1.4 Objetivo		9
1.5 Mecanismos moleculares del cáncer		10
1.5.1 Alteraciones esenciales para la transformación maligna		12
1.5.2 Autosuficiencia en las señales de crecimiento		12
1.5.3 Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas		12
1.5.4 Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina		13
1.5.5 Evasión de la apoptosis		15
1.6 Angiogenesis		15
1.7 Invasión de la matriz extracelular		18
1.8 Vías de diseminación		21
1.9 Aspectos clínicos de la neoplasia		23
1.10 Efectos locales y hormonales		23
2. Carcinoma de mama		25
2.1 Mama femenina		25
2.2 Anatomía de la mama		25
2.2.1 Complejo Areola-Pezón		26

2.2.2 Conductos Galactóforos	27
2.2.3 Conductos Galactóforos	27
2.2.4 Irrigación Sanguínea	27
2.5 Drenaje venoso	27
2.6 Inervación sensitiva	28
2.7 Sistema linfático	28
2.8 Genes de susceptibilidad para el carcinoma mamario	29
3. Clasificación del carcinoma mamario	30
3.1 Carcinoma in situ	33
3.2 Carcinoma infiltrante o invasor	33
3.3 Carcinoma ductal infiltrante	35
3.4 Carcinoma lobulillar infiltrante	35
3.5 Datos clínicos	36
4. Métodos auxiliares de diagnóstico	36
4.1 Mamografía	37
4.2 Pruebas de detección sistémica	38
5. Estadificación y valoración pronóstica	39
6. Tratamiento	40
6.1 Tratamiento adyuvante para el carcinoma mamario	41
6.2 Tratamiento general en la enfermedad metastásica	43
6.3 Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama	43

6.4 Tratamiento general en enfermedad metastásica	43
6.5 Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama	43
7. Metástasis a la cavidad oral	44
7.1 Detección clínica	45
7.2 Cascada metastásica	47
7.2.1 Metástasis en los maxilares y la cavidad oral	56
7.2.2 Sitios orales	57
7.3 Origen del tumor primario	59
7.4 Presentación clínica	60
7.5 Características radiológicas	62
7.6 Pronóstico	63
7.7 Biopsia	63
8. Tratamiento quirúrgico del cáncer oral	65
8.1 Tratamiento con radioterapia	65
8.2 Tratamiento con quimioterapia	66
8.2.1 Manejo clínico –odontológico del paciente sometido a radioterapia	68
8.2.2 Manejo clínico- odontológico del paciente sometido a quimioterapia	69
9. Presentación del caso	71
10. Resultado	74
11. Carcinoma ductal invasivo	75
11.1 Cuadro clínico y diagnóstico	75
11.2 Variantes citoarquitecturales	76

11.3 Papel de la patología	81
11.4 Papel del odontólogo	82
12. Consideraciones odontológicas especiales	83
12.1 Guía de cuidados orales en pacientes que van a seguir un tratamiento con fármacos antineoplásicos	84
12.2 Plan de tratamiento dental	85
12.3 Higiene oral optima	85
12.4 Instrucciones de higiene bucal	85
12.5 Limites de tratamiento	85
12.6 Seis pasos de la atención paliativa	86
12.7 Rutas asistenciales	87
13. Prevención primaria	88
13.1 Factores genéticos	88
13.2 Radiaciones	88
13.3 Contaminantes ambientales	89
13.4 Sedentarismo y ejercicio físico	89
13.5 Fármacos	90
13.6 Signos de alarma según la Sociedad Americana de Cáncer	90
14. Discusión	91
15. Conclusión	93
16. Referencias	98

INTRODUCCIÓN

En la actualidad aparecen aproximadamente 500.000 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello cada año en el mundo; pero entre ellos hay tumores diagnosticados precozmente y que por tanto tendrán un buen pronóstico, mientras que otros muchos fueron diagnosticados en estadios más tardíos y presentarán una evolución fatal.

El papel de odontólogo en el cáncer de cabeza y cuello es fundamental, tanto en las fases previas al tratamiento como en los periodos postratamiento. Participar activamente en la detección y el diagnóstico de la lesión precancerosa o cancerosa es importante; además ser colaborador en la fase de mantenimiento, aplicando los cuidados necesarios ante las lesiones que aparezcan en la boca, así como en la rehabilitación oral de los pacientes operados, radiados o tratados con quimioterapia.

Por otro lado, se considera al cáncer de mama y al cáncer cérvico-uterino como las primeras causas de mortalidad entre las mujeres. El cáncer de mama es la enfermedad oncológica más importante, que requiere la participación de diferentes especialidades para su diagnóstico y manejo multidisciplinario para el tratamiento. Los sitios más frecuentes de metástasis a distancia son: glándula suprarrenal, hueso, sistema nervioso central, hígado, pulmón, pleura y ovario. Hasta el 20% de las mujeres con enfermedad metastásica sobreviven cinco años o más.[1]

En México, 50 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas (Estadios III y IV) e incluso 34% no pueden ser clasificados por haber recibido tratamientos previos, los cuales, la mayoría de las veces son inadecuados o incompletos.

ANTECEDENTES

Se entiende por “neoplasia” cualquier crecimiento celular anormal y según su comportamiento biológico se clasifican en neoplasias benignas y malignas.

Las neoplasias malignas se describen como un crecimiento autónomo de los tejidos que escapan a las restricciones normales de la proliferación celular, persistiendo el crecimiento aún cuando haya cesado el estímulo que lo provocó. Este crecimiento desordenado se caracteriza por la maduración anormal de las células.

Las células neoplásicas malignas, además de crecer con autonomía y de tener una mayor o menor diferenciación, son capaces de adquirir otras propiedades como la capacidad de diseminarse y producir metástasis, es decir, tienen la capacidad para invadir localmente y diseminarse en áreas distantes al tumor primario.

La mayoría de los carcinomas comienzan como un crecimiento localizado confinado al epitelio en el cual se originó. Mientras estos cánceres iniciales no penetren en la membrana basal, sobre la cual descansa el epitelio, se denominan carcinomas “in situ”.

Cuando el tumor in situ adquiere potencial invasor y se extiende directamente a través de la membrana basal subyacente, puede afectar a los tejidos cercanos y propagarse por continuidad.[2]

Antecedentes históricos

En el papiro descubierto en 1872 por E. Smith, con una antigüedad cifrada en unos 3000 años a.C., se recogen ocho casos de mujeres con tumor de mama. Hipócrates (480-375 a.C) utilizó por primera vez el término carcinoma. Leónidas de Alejandría (año 180 d.C) es el precursor de la cirugía del cáncer de mama. Durante

la edad Media, los médicos se dedicaron más a la teoría que la observación y el alivio del sufrimiento de los enfermos, época en la que la medicina se hundió en una profunda decadencia. Una excepción fue Lanfranco de Milán (1250-1306), quien en su Cirugía Magna, propuso una estrategia trascendental: las intervenciones precoces y radicales del cáncer de mama.

El siglo xx se ha caracterizado por el desarrollo del conocimiento de la biología del cáncer, con un profundo énfasis en su diagnóstico precoz y los tratamientos de un modo muy esperanzador.[3]

El proceso en el diagnóstico precoz es el mayor avance en la lucha contra el cáncer. Tanto es así que sólo en los tumores en los que se dispone de diagnóstico precoz efectivo, las tasas de curación han aumentado. Basta comparar el progreso en el cáncer de mama.

Los tratamientos locales (cirugía y radioterapia) son cada vez menos agresivos e igualmente efectivos, lo que redundará en una calidad mayor de supervivientes.

Los tratamientos sistémicos evolucionan, en especial la quimioterapia hacia medicamentos más específicos y menos tóxicos.[3]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando un profesional de la salud debe enfrentarse a una lesión reactiva e inflamatoria, no es contemplada la posibilidad de metástasis, debido al desconocimiento y escasa información al respecto.

La enfermedad metastásica a la región oral es poco común, pero se puede presentar ocasionalmente tanto en la mandíbula y como en los tejidos blandos. Es importante su identificación, ya que indica la recaída en un cáncer diagnosticado previamente o la presentación inicial de un carcinoma no diagnosticado.

En 23% de los casos, el tumor maligno primario es diagnosticado, y en el 25% de los casos, es la primera evidencia de una recurrencia. Las metástasis a la región oral comprenden 1 % de las neoplasias malignas orales.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se encuentran referencias respecto al manejo odontológico en pacientes que presentan metástasis. Se presenta un caso útil como punto de partida para la evaluación de pacientes con estos padecimientos.

Es importante para la práctica odontológica desarrollar un esquema de protocolos adecuados y personalizados por enfermedades, para proporcionar al paciente una mejor calidad de vida y evitar complicaciones secundarias a los tratamientos.

OBJETIVO

Presentar un caso de carcinoma de mama metastásico a la cavidad oral e incrementar el acervo cognoscitivo acerca de este caso.

Concientizar a la población odontológica sobre la importancia y repercusión clínica de las metástasis orales y el manejo odontológico adecuado.

Mecanismos moleculares del cáncer

Normalmente los trillones de células que forman el cuerpo viven en una compleja sociedad de continua colaboración, regulando mutuamente su proliferación y reproduciéndose, cuando reciben las señales de su entorno para hacerlo. Las células cancerosas sin embargo, ignoran este tipo de control usual y siguen su propia agenda interna de proliferación, sin obedecer las señales reguladoras de su entorno. [4]

Alteraciones esenciales para la transformación maligna

En las dos últimas décadas se han descubierto cientos de genes asociados al cáncer. Algunos como p53, están mutados en muchos cánceres diferentes. Cada uno de los genes asociados al cáncer tienen una función específica, que contribuye al origen o la progresión de la malignidad.

Los genes relacionados con el cáncer en cambios fundamentales de la fisiología celular que juntos determinan el fenotipo maligno.

1. Autosuficiencia en las señales de crecimiento: los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulos externos, generalmente como consecuencia de la activación de los oncogenes.

2. Insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento: los tumores pueden no responder a las moléculas que son inhibitorias para la proliferación de las células normales, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) e inhibidores directos de cinasas dependientes de ciclina (CDKI).

3.Evasión de la apoptosis: los tumores pueden ser resistentes a la muerte celular programada como consecuencia de la inactivación de p53 o de la activación de genes antiapoptóticos.

4.Potencial replicativo ilimitado: Las células tumorales tienen una capacidad proliferativa no restringida, impidiendo la senescencia celular y la catástrofe mitótica.

5.Angiogenia mantenida: las células tumorales, como las células normales, no son capaces de crecer sin la formación de un aporte vascular que lleve nutrientes y oxígeno y elimine los productos de desecho. Por tanto, los tumores deben inducir la angiogénesis.

6.Capacidad para invadir y metastatizar: las metástasis tumorales son la causa de la inmensa mayoría de las muertes por cáncer y dependen de procesos que son intrínsecos a la célula o que son iniciados por señales del entorno tisular.

7.Defecto en la reparación del ADN: los tumores pueden no conseguir reparar el daño en el ADN causado por carcinógenos o sufrido durante la proliferación celular no regulada, conduciendo a inestabilidad genómica y mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores tumorales.[2]

En todos los cánceres se observan mutaciones en uno o más genes que producen estragos celulares. Se cree de forma general que la aparición de mutaciones en los genes relacionados con el cáncer está condicionada por la reparación del ADN, así como por mecanismos de protección, como la apoptosis y la senescencia, que impiden la proliferación de células con el ADN dañado.

Algunos límites para el crecimiento neoplásico son físicos. Si un tumor tiene que crecer mas de 1 a 2 mm, deben proporcionarse los mecanismos que permitan la liberación de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho (angiogenesis).

Además, los epitelios están separados de la matriz intersticial por una membrana basal, compuesta por moléculas de matriz extracelular, que debe ser rota por las células del carcinoma invasivo. Debe abrirse una brecha en estas barreras protectoras tanto intrínsecas como extrínsecas a la célula, y los ciclos de retroalimentación que normalmente impiden la división celular incontrolada deben ser utilizado por mutaciones antes de que pueda surgir un tumor completamente maligno.[5]

Autosuficiencia en las señales de crecimiento: oncogenes

Los genes que promueven el crecimiento celular autónomo en células cancerosas se llama oncogenes, y sus homólogos celulares mutados se denominan protooncogenes. Los oncogenes se crean mediante mutaciones en protooncogenes y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normales. Sus productos llamados oncoproteínas, se asemejan a los productos normales de los protooncogenes, excepto porque las oncoproteínas a menudo están desprovistas de elementos reguladores internos importantes y su producción en las células transformadas no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas. De esta forma, el crecimiento célula se hace autónoma, libre de puntos de control y de la dependencia de señales externas .[4]

Proto-oncogenes, oncogenes y oncoproteínas

Los proto-oncogenes tienen múltiples papeles, en esencia, los proto-oncogenes son genes normales que codifican para proteínas que estimulan, en alguna forma, la actividad del ciclo celular.[4]

Las proteínas codificadas por proto-oncogenes pueden funcionar como factores de crecimiento a sus receptores, transductores de señal, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Las oncoproteínas codificadas por oncogenes generalmente cumplen funciones similares a sus homólogas normales.

Sin embargo, las mutaciones convierten los proto-oncogenes en oncogenes celulares activos de forma constitutiva, que están implicados en el desarrollo tumoral, porque las oncoproteínas que codifican dotan a la célula de autosuficiencia en el crecimiento.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina

El resultado final de todos los estímulos promotores del crecimiento es la entrada de células quiascentes en el ciclo celular. Los cánceres pueden crecer de forma autónoma si los genes que conducen el ciclo celular dejan de estar regulados por mutaciones o amplificación. La progresión ordenada de las células a través de las diferentes fases del ciclo celular está mediada por cinasas dependientes de ciclinas (CDK), que se activan mediante la unión a las ciclinas, denominadas así debido a la naturaleza cíclica de su producción y degradación.

Los complejos CDK-ciclina fosforilan a las proteínas diana cruciales que conducen la célula a través del ciclo celular. Al finalizar esta tarea, las concentraciones de ciclina disminuyen rápidamente. Se han identificado más de 15 ciclinas; las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se unen a uno y más CDK.

Con esta base es fácil apreciar que las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y las CDK favorecen la proliferación celular. Los contratiempos que afectan la expresión de la ciclina D o de CDK4 parecen constituir un fenómeno frecuente en la transformación neoplásica. Los genes de ciclina D se sobreexpresan en muchos cánceres, incluyendo los que afectan la

mama, el esófago, el hígado y un subgrupo de linfomas.

Existen dos puntos de control principales del ciclo celular, uno en la transición G1/S y otro en G2/M. La fase S es el punto de no retorno del ciclo celular. Antes de que una célula realice la obligación final de replicarse, el punto de control G1/S comprueba si existe daño del ADN; si está presente un daño, se pone en movimiento la maquinaria de reparación de ADN y los mecanismos detienen el ciclo celular.

El retraso en la progresión del ciclo celular proporciona el tiempo necesario para la reparación de ADN; si el daño no es reparable, se activan las vías apoptóticas para matar a la célula, por tanto, el punto de control G1/S impide la replicación de las células que tienen defectos en el ADN, los cuales podrían perpetuarse como mutaciones o roturas cromosómicas en la progenie de la célula.

El ADN dañado después de su replicación aún puede pararse mientras las cromátidas no se hayan separado. El punto de control G2/M monotoriza la finalización de la replicación del ADN y comprueba si la célula puede iniciar la mitosis de forma segura y separar las cromátidas hermanas. Este punto de control es particularmente importante en las células expuestas a radiación ionizante.

Las células dañadas por la radiación ionizante activan el punto de control G2/M y se detienen en G2, los defectos de este punto de control dan lugar a anomalías cromosómicas. Para funcionar adecuadamente, los puntos de control del ciclo celular requieren sensores del ADN, transductores de señal y moléculas efectoras.

Los sensores y transductores del daño del ADN parecen ser similares a los puntos de control G1/S y G2/M. Incluyen, como sensores, proteínas de la familia RAD y la proteína mutada de la ataxia telaginectasia (ATM) y como transductores las familias de la cinasa CHK.

Las moléculas efectoras del punto de control difieren dependiendo de la fase del ciclo celular en la que actúan. En el punto de control G1/S la detección del ciclo celular está mediada en su mayor parte por p53, que induce el inhibidor del ciclo celular p21.

La detección del ciclo celular alrededor del punto de control G2/M implica mecanismos tanto dependientes de p53 como independientes de p53.

Los defectos de los componentes del punto de control del ciclo celular son una causa fundamental de la inestabilidad genética en las células cancerosas.

Evasión de la apoptosis

La acumulación de células neoplásicas puede derivar no sólo de la activación de oncogenes promotores del crecimiento o de la inactivación de genes supresores tumorales inhibidores del crecimiento, sino también de mutaciones de los genes que regulan la apoptosis, por ello, la apoptosis representa una barrera que debe superarse para que aparezca el cáncer.

En el adulto, la muerte celular por apoptosis es una respuesta fisiológica a varios trastornos patológicos que podrían contribuir a la malignidad si las células siguen siendo viables. Una célula con una lesión genómica puede ser inducida a morir, impidiendo la acumulación de células con mutaciones. Una variedad de señales, pueden desencadenar la apoptosis y van desde el daño del ADN hasta la pérdida de adhesión a la membrana basal (denominada anoiquis)

Angiogénesis

Incluso con todas las anomalías genéticas, los tumores sólidos no pueden crecer mas de 1 a 2 mm de diámetro a menos que estén vascularizados. Al igual que los tejidos normales, los tumores requieren aporte de oxígeno y nutrientes, y

eliminación de los productos de desecho; supuestamente, la zona de 1 a 2 mm representa la distancia máxima a través de la cual pueden difundir el oxígeno, los nutrientes y los desechos desde y hacia los vasos sanguíneos.

Las células cancerosas pueden estimular la angiogénesis, durante la cual brotan nuevos vasos desde capilares existentes previamente o, en algunos casos, la vasculogénesis, en la que se reclutan células endoteliales de la médula ósea.

La vascularización tumoral es anormal, sin embargo los vasos están perforados y dilatados y tienen un patrón de conexión caótico. La neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral: la perfusión cubre las necesidades de nutrientes y oxígeno y, las células endoteliales neoformadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de factores de crecimiento, como factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), PDGF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.

La angiogénesis se requiere no sólo para el crecimiento tumoral, sino también para su vascularización y, por tanto, para las metástasis. La angiogénesis es necesario para la malignidad.

La base molecular del interruptor angiogénico finaliza este estado de quiescencia vascular. La base molecular del interruptor angiogénico implica un aumento de producción de factores angiogénicos y/o la pérdida de inhibidores angiogénicos. Esos factores pueden ser producidos directamente por las propias células tumorales o células inflamatorias (p.ej., macrófagos) u otras células estromales asociadas con los tumores. Las proteasas, elaboradas por las células tumorales directamente o bien por las células estromales en respuesta al tumor, también están implicadas en la regulación del equilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos.

Muchas proteasas pueden liberar los factores angiogénicos y antiangiogénicos también factores de crecimiento fibroblástico básico proangiogénicos (bFGF) almacenados en la MEC; por el contrario, tres potentes inhibidores de la angiogenia (angiostatina, endostatina y vasculostatina) son producidos por la ruptura proteolítica del plasminógeno, y el colágeno y la transtiretina, respectivamente.

El interruptor angiogénico está controlado por varios estímulos fisiológicos, como la hipoxia. La falta relativa de oxígeno estimula (HIF1 α) un factor de transcripción sensible al oxígeno, que entonces activa la transcripción de una diversidad de citocinas proangiogénicas, como VEGF y bFGF.

Estos factores crean un gradiente angiogénico que estimula la proliferación de células endoteliales y dirige el crecimiento de nuevos vasos hacia el tumor. VEGF también incrementa la expresión de ligandos que activan la vía de señal, que tienen un papel crucial en la regulación de la ramificación y la densidad de los nuevos vasos .

Tanto los factores proangiogénicos como los antioangiogénicos están regulados por muchos otros genes que están mutando frecuentemente en el cáncer. Por ejemplo, en las células normales, p53 puede estimular la expresión de moléculas antiangiogénicas, como la trombospondina -1, y reprimir la expresión de moléculas proangiogénicas, como VEGF. Por tanto, la pérdida de p53 en las células tumorales no sólo elimina los puntos de control del ciclo celular, sino que también proporciona un entorno más permisivo para la angiogenia. [2]

Invasión de la matriz extracelular

La organización estructural y la función de los tejidos normales está determinada en gran medida por interacciones entre las células y la MEC.

Cada uno de estos componentes de la MEC está formado por colágeno, glucoproteínas y proteoglucanos, las células tumorales deben interactuar con la MEC en varias fases de la cascada metastásica. Un carcinoma primero debe romper la membrana basal subyacente, después atravesar el tejido conjuntivo intersticial y finalmente obtener acceso a la circulación, penetrando en la membrana basal vascular. Este proceso se repite a la inversa cuando los émbolos celulares tumorales se extravasan en una localización distante. La invasión de la MEC inicia la cascada metastásica y es un proceso activo que puede determinarse en varios pasos.

- Cambios en las interacciones célula- célula del tumor
- Degradación de la MEC
- Fijación a nuevos componentes de la MEC
- Migración de las células tumorales

La disociación de las células entre sí a menudo es el resultado de alteraciones en las moléculas de adhesión intercelular. Las células normales están cuidadosamente pegadas entre si y a sus alrededores por una variedad de moléculas de adhesión.

Las interacciones célula-célula están mediadas por la familia de glucoproteínas transmembrana de la cadherina. Las E- cadherina median las adhesiones homotípicas en el tejido epitelial, sirviendo así para mantener juntas las células epiteliales y transmitir señales entre las células; intracelularmente las E- cadherinas

están conectadas con (beta -catenina) y con el citoesqueleto de actina.

En varios tumores epiteliales, incluyendo adenocarcinomas de colon y mama, existe una regulación negativa de la expresión de E- cadherina. Supuestamente, esta regulación negativa reduce la capacidad de las células para adherirse entre si y facilita su liberación del tumor primario y su avance hacia los tejidos circundantes. Las E- cadherinas están unidas al citoesqueleto por las cateninas, proteínas que se encuentran bajo la membrana plasmática. La función normal de E-cadherina depende de su unión a las cateninas. En algunos tumores, E-cadherina es normal, pero su expresión está reducida debido a mutaciones del gen para (α catenina).

El segundo paso en la invasión es la degradación local de la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial. Las células tumorales pueden secretar enzimas proteolíticas por si mismas o bien inducir las células estromales (p.ej fibroblastos y células inflamatorias) para que elaboren proteasas. En la invasión celular tumoral se han implicado muchas familias de diferentes proteasas, como las metaloproteinasas de la matriz, la catepsina D y el activador de la plasminógeno urocinasa.

Las metaloproteinasas regulan la invasión tumoral no sólo mediante la remodelación de componentes insolubles de la membrana basal y la matriz intersticial, sino también liberando factores de crecimiento secuestrados en la MEC. De hecho, los productos de la degradación del colágeno y los proteoglucanos también tienen efectos quimiotácticos, angiogénicos y promotores del crecimiento.

Por ejemplo MMP9 es una gelatinasa que rompe el colágeno tipo IV de la membrana basal epitelial y vascular y también estimula la liberación de VEGF de los fondos secuestrados en la MEC. Los tumores benignos de la mama, colon y estómago muestran poca actividad de colagenasa tipo IV, mientras que sus homólogos malignos sobreexpresan esta enzima. Al mismo tiempo, las

concentraciones de inhibidores de la metaloproteinasa están reducidas, de modo que el equilibrio está muy inclinado hacia la degradación tisular.

El tercer paso de la invasión implica cambios en la fijación de las células tumorales a las proteínas de la MEC. Las células epiteliales normales tienen receptores, como las integrinas, para la lámina y el colágeno de la membrana basal, que están polarizados en su superficie basal; estos receptores ayudan a mantener las células en un estado diferenciado de reposo. La pérdida de adhesión en las células normales conduce a la inducción de la apoptosis.

Adicionalmente, la propia matriz se modifica de formas que promueven la invasión y metástasis.

En ocasiones, el crecimiento del cáncer es tan extenso que el tumor reemplaza el tejido normal causando insuficiencia funcional del órgano afectado.

De la misma forma en que pueden invadir el tejido parenquimatoso por contigüidad, las células neoplásicas también pueden penetrar los canales hemáticos y linfáticos a través de los cuales se propagan, hacia áreas distantes produciendo metástasis.

El término metástasis se define como la migración de las células malignas desde un lugar a otro que no es contiguo, es decir la migración del tumor a sitios distantes.

Más del 90% de las muertes son atribuidas a las metástasis del tumor primario.

La mayoría de las metástasis a distancia se detectan antes de los 2 años del diagnóstico de la neoplasia primaria, y prácticamente la totalidad en los 3 años.

A pesar de su <<inteligencia>> para escapar de sus localizaciones de origen, las células tumorales son bastante ineficaces para colonizar órganos distantes. Incluso los tumores pequeños emiten millones de células tumorales diariamente. Estas células pueden detectarse en el torrente sanguíneo y en pequeños focos de la médula ósea, incluso en pacientes que nunca desarrollaron lesiones metastásicas

macroscópicas.

Los mecanismos moleculares de la colonización parece tener un patrón constante donde las células tumorales secretan citocinas, factores de crecimiento y moléculas de la MEC que actúan sobre las células estromales residentes, las cuales, a su vez, hacen la localización metastásica habitable para la célula cancerosa. Por ejemplo, las metástasis de cáncer de mama en el hueso son osteolíticas, debido a la activación de los osteoclastos

Las células del cáncer de mama secretan proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), que estimula los osteoblastos.

El modelo de evolución clonal sugiere que, a medida que las mutaciones se acumulan en las células cancerosas genéticamente inestables y el tumor se hace heterogéneo, un subgrupo de subclones celulares tumorales desarrolla la combinación correcta de productos génicos para completar todos los pasos implicados en la metástasis. Por tanto, los subclones metastásicos derivan de evolución clonal, y es rara la célula que adquiere todas las alteraciones genéticas necesarias y puede completar todo los pasos.[2]

Vías de diseminación

Existen diversas formas en que las células malignas puedan invadir a los órganos distantes por diferentes medios:

1.- Vía hematogena: Las células cancerosas invaden habitualmente capilares y vénulas, mientras que las arteriolas y arterias de paredes más gruesas son relativamente resistentes. Antes de formar metástasis viables, las células tumorales circulantes pueden fijarse en el lecho vascular del área metastásica.

2.- Vía linfática: Los tumores se originan en tejidos que tienen una rica red linfática (por ejemplo, la mama) y con frecuencia se propagan por esta vía, aunque las propiedades particulares de las neoplasias específicas pueden desempeñar un papel en la vía de diseminación.

Las membranas basales envuelven sólo los grandes conductos linfáticos, de modo que están ausentes en los capilares linfáticos. Por tanto las células de los tumores invasores pueden penetrar los conductos linfáticos con más facilidad que los vasos sanguíneos.[2]

Cuando las células neoplásicas están en los vasos linfáticos, son transportadas hacia los ganglios linfáticos del drenaje regional, donde pueden fijarse inicialmente en los senos marginales y entonces extenderse fuera del ganglio.

Los ganglios linfáticos portadores de depósitos metastásicos pueden estar agrandados muchas veces con respecto a su tamaño normal y con frecuencia exceder el diámetro de la lesión primaria.

El patrón linfático regional de la diseminación metastásica se ejemplifica en el caso de cáncer mamario, la metástasis inicial siempre es linfática.

Los carcinomas que se originan en la cola de la mama se diseminan con más facilidad hacia los ganglios linfáticos axilares, mientras que aquellos que se originan en la porción medial drenan hacia los ganglios linfáticos torácicos que acompañan a la arteria mamaria interna.

3.- Vía transcelómica: Los tumores malignos que se originan en órganos adyacentes a las cavidades corporales, pueden diseminar células malignas dentro de dichos espacios. Tales cavidades corporales incluyen principalmente el peritoneo y la pleura, aunque también se observan diseminaciones ocasionales de la cavidad pericárdica, y el espacio subaracnoideo.[2]

Aspectos clínicos de la neoplasia

La importancia de las neoplasias radica en sus efectos en los pacientes. Aunque los tumores malignos naturalmente son mas amenazantes que los tumores benignos, cualquier tumor, incluso uno benigno, puede causar morbilidad y mortalidad. En efecto, tanto los tumores malignos como los benignos pueden causar problemas debido a:

- 1) la localización y compresión de las estructuras adyacentes
- 2) actividad funcional, como síntesis de hormonas o desarrollo de síndromes paraneoplásicos
- 3) hemorragia e infecciones cuando el tumor ulcera las superficies adyacentes
- 4) síntomas que derivan de rotura o infarto
- 5) caquexia o deterioro físico .

Efectos locales y hormonales

La localización es crucial en los tumores benignos como malignos. Un pequeño adenoma (1cm) hipofisario, aunque benigno y posiblemente no funcional, puede comprimir y destruir la glándula normal circundante y, por tanto, conducir a un hipopituitarismo serio.

Los cánceres que se originan en una glándula endocrina o que metastatizan en ella pueden causar una insuficiencia endocrina por destrucción de la glándula. Las neoplasias del intestino, tanto benignas como malignas, pueden causar obstrucción a medida que aumentan de tamaño .

La producción hormonal se observa en las neoplasias benignas y malignas que se originan en las glándulas endocrinas. Esta actividad funcional es mas típica de los tumores benignos que de los malignos los cuales pueden estar lo suficientemente

indiferenciados para haber perdido esta capacidad. Un adenoma benigno de células beta de los islotes pancreáticos menor de 1 cm de diámetro puede producir insulina suficiente para causar hipoglucemia. Además, los tumores no endocrinos pueden elaborar hormonas o productos similares a hormonas y dar síndromes paraneoplásicos.

El crecimiento erosivo y destructivo de los cánceres o la presión expansiva de un tumor benigno sobre cualquier superficie natural, como la piel o la mucosa del intestino, causen ulceraciones, infecciones secundarias y hemorragia.

Caquexia cancerosa

Los individuos con cáncer sufren frecuentemente una pérdida progresiva de grasa corporal y de masa corporal magra acompañada de debilidad profunda, anorexia y anemia, lo que se denomina caquexia.

Al contrario que la inanición, la pérdida de peso observada en la caquexia resulta igualmente de la pérdida de grasa y músculo. Existe cierta correlación entre la carga tumoral y la gravedad de la caquexia.

Sin embargo, la caquexia no está causada por las demandas nutricionales del tumor. En personas con cáncer, el metabolismo basal está aumentado, a pesar de la reducción de la ingesta alimentaria. Esto contrasta con la reducción de metabolismo que aparece como respuesta adaptativa de la inanición. Aunque los pacientes con cáncer con frecuencia están anoréxicos, la caquexia probablemente derivan de la acción de factores solubles, como las citocinas producidas por el tumor anfitrión, más que la ingesta alimentaria reducida.

La base de estas anomalías metabólicas no se comprenden totalmente.[2]

La metástasis en cavidad oral representan 1% de todos los tumores malignos, 90% de las metástasis se puede localizar en cualquier parte de mandíbula y maxilar, y el 10 % involucran tejido blando de la cavidad oral.

CARCINOMA DE MAMA

Mama femenina

Las glándulas mamarias o mamas constituyen una característica distintiva de los mamíferos. En los humanos, son órganos estructuralmente dinámicos que varían según la edad, el ciclo menstrual y el estado reproductivo de la mujer.

Durante la vida intrauterina hay desarrollo y crecimiento de tejido mamario en ambos sexos.[6]

En la mujer, aumentan de tamaño durante la pubertad en respuesta de los estrógenos y progesterona producidos por los ovarios, mientras las mamas masculinas, no sujetas a estimulación, conservan su forma prepuberal. Los cambios pospuberales en la mujer incluyen proliferación de tejido glandular y fibroso y acumulación de tejido adiposo de las mamas. La variación en el tamaño de las mamas pospuberales de mujeres no embarazadas principalmente de variaciones en la cantidad de tejido fibroso en las mamas, más que de diferencias en la cantidad de tejido glandular.[7]

Anatomía de la mama

Las glándulas mamarias están localizadas en la cara anterior del tórax, a los lados del esternón. Ocupan el espacio comprendido desde la segunda costilla superior, hasta la séptima a nivel del surco submamario; a lo ancho se extienden desde el borde externo del esternón por dentro, hasta la línea axilar media de cada lado; descansan sobre el músculo pectoral mayor en la parte central, en el serrato anterior hacia afuera y en el extremo superior de la aponeurósis del recto anterior del abdomen. Con frecuencia el tejido mamario se prolonga hasta el hueco axilar y

puede ser visible y palpable; a esta prolongación se le conoce como cola de la mama de Spender.[8][9]

Las mamas se encuentran fijadas a la pared torácica por bandas de tejido fibroso conocidas como ligamentos suspensorios, que se extienden desde la piel de la mama hasta el tejido conjuntivo que recubre los músculos de la pared torácica.[7]

Está formada por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular, separados por láminas fibrosas que se extienden desde la capa fibrótica subcutánea a la hoja profunda de la fascia pectoral de la pared torácica, formando las estructuras que la soporta. [6]

Las mamas son muy sensibles a la estimulación hormonal. Presentan hiperplasia a mitad del ciclo, seguida de involución del tejido mamario, lo cual ocurre de manera normal durante el ciclo menstrual. [7]

Complejo Areola-Pezón

La cara externa de la mama está cubierta por la piel y presenta en su parte central el complejo areola pezón, que consiste en un área circular de 3 a 5 cm de piel rugosa pigmentada con numerosas elevaciones pequeñas, redondeadas de glándulas sebáceas, sudoríparas y areolares accesorias o tubérculos de Montgomery. En el centro de la areola se localiza el pezón, el cuyo externo están las terminaciones de los conductos galactóforos.

Conductos Galactóforos

En su parte interna, el pezón posee una red de fibras musculares y radiadas o entrelazadas a lo largo de los conductos galactóforos; éstos causan la erección del pezón a través del estímulo del tacto, lo que favorece la excreción de la leche durante el periodo de amamantar. En ocasiones, el pezón puede ser plano o invertido; ninguna de estas situaciones es de peligro, ya que no impiden al recién nacido succionar durante la lactancia. La punta del pezón contiene numerosas terminaciones nerviosas y los corpúsculos de Meissner.[6][10]

Los conductos galactóforos presentan un ensanchamiento a medida que se aproxima al pezón y actúan como reservorios de la secreción glandular; mediante el estímulo del tacto, propician la contracción y favorecen el transporte de la leche hasta el extremo del pezón, durante el periodo del amamantamiento.

Irrigación Sanguínea

La irrigación sanguínea de la mama proviene de tres fuentes: de las ramas perforantes de las arterias intercostales de la aorta; de las perforantes de la mamaria interna de la mama, y de la rama pectoral de la acromiotorácica, torácica superior y lateral. Estas últimas irrigan las regiones externas e inferiores de la mama y son ramas de la arteria axilar.[6]

Drenaje venoso

Se divide en sistemas superficial y profundo. El superficial está constituido por el círculo venoso de Haller o red venosa superficial, el cual drena hacia la vena torácica interna, vena axilar y yugular interna.

El sistema profundo está conformado por tres vías: la vena axilar drena a la pared

torácica, a los músculos pectorales y a la mama y se anastomosan con las venas braquiocefálicas o innominadas; las venas intercostales posteriores integran el plexo de Batson y se anastomosan con las venas vertebrales, vena ácigo y vena cava.

Estas vías son la ruta de drenaje directo a la circulación general de las células tumorales, lo cual permite el crecimiento de implantes metastásicos en órganos y estructuras distantes, principalmente el pulmón, hígado y huesos.[6]

Inervación sensitiva

La inervación sensitiva de la mama está dada principalmente, por las ramas cutáneas laterales y anteriores del segundo al sexto nervio intercostal y, en menor grado, por la rama supraclavicular del plexo cervical superficial.[6]

Sistema linfático

Este sistema de la mama es de gran importancia, ya que los conductos linfáticos constituyen las vías por donde se extienden las células cancerosas de un tumor mamario a los ganglios axilares. Los conductos y acinos glandulares están rodeados por una red de vasos linfáticos periductales y periacinosos que se comunican con los linfáticos interlobulares, los cuales se ramifican en el tejido interglandular y en los situados en el tejido subcutáneo y retromamario.

Desde el borde periférico de la mama, los vasos eferentes siguen una vía más o menos ordenada hacia los ganglios axilares; sin embargo, con los métodos actuales de localización del ganglio o ganglios iniciales de drenaje de la mama, es posible determinar con mayor precisión la vía de drenaje linfático inicial de un tumor.

La mitad interna de la glándula puede drenar inicialmente a los ganglios de las cadenas mamaria interna a través de los vasos perforantes hacia el interior del torax.[6]

Genes de susceptibilidad para el carcinoma mamario

Una pequeña proporción de carcinomas mamarios es hereditario y pueden identificarse los genes mutantes que confieren la susceptibilidad para el cáncer mamario.

Los dos genes de susceptibilidad más importantes se han designado BRCA1 y BRCA2. El gen BRCA1 es un gen muy grande y se ha descrito un gran número de diferentes mutaciones.

Una mujer que hereda un gen mutante BRCA1 tiene una posibilidad de 80% de desarrollar carcinoma mamario, así como el riesgo de cáncer de ovario 20% a 40% a lo largo de su vida. Una mujer que hereda un gen mutante BRCA2 también tiene un incremento de 80% en el riesgo de carcinoma ovárico de por vida, es cercano a 10% a 20%, lo cual es significativamente inferior al riesgo de carcinoma ovárico relacionado con la mutación BRCA1.

Debido al incremento notable en el riesgo de cáncer en portadores de los genes BRCA1 y BCRA2, se recomiendan pruebas intensivas de detección cada seis meses para identificar y tratar los carcinomas detectados en fechas recientes en este grupo de alto riesgo.

Es difícil detectar los carcinomas ováricos en etapas iniciales, y muchos carcinomas mamarios en mujeres afectadas son tumores agresivos, de rápido crecimiento, que pueden haberse diseminado al momento de la detección.

En consecuencia, muchas mujeres de alto riesgo eligen la ablación de trompas de Falopio y ovarios, o bien, la mastectomía bilateral, y a menudo se realizan ambos procedimientos con el fin de evitar el riesgo de carcinoma mamario y ovárico.[7]

Se considera el cáncer mama y cervico-uterino como la primera causa de mortalidad entre las mujeres.

El cáncer de mama es la enfermedad oncológica más importante, que requiere la participación de diferentes especialidades para su diagnóstico y tratamiento.

Clasificación del carcinoma mamario

Los cánceres mamarios se clasifican con base en el sitio de origen, la presencia o ausencia de invasión y el grado de diferenciación de las células tumorales. Mas del 90% de los carcinomas se originan en el epitelio de los conductillos y se denominan carcinomas ductales. El resto se origina de los lóbulos y se denominan carcinomas lobulillares.[11]

Al inicio, los carcinomas se permanecen confinados por un tiempo en el conducto o en el lobulillo en el cual se originaron y en tal caso se denominan carcinomas ductales o lobulillares in situ o no infiltrantes. Sin embargo, los tumores pueden romperse a través de los conductos o lobulillos y extenderse al tejido mamario adyacente, convirtiéndose en carcinoma ductal o lobulillar invasor. Desde el punto de vista histológico, también se especifica el grado de diferenciación del tumor. Un carcinoma bien diferenciado se compone de células que simulan el epitelio de los conductillos o lobulillos en los cuales se originó el tumor, mientras que un tumor mal diferenciado está compuesto por células anormales con disposición desordenada, con aspecto inmaduro y bastante diferente de las células epiteliales mamarias normales. [7] [12]

Los tumores de la mama se dividen en dos grandes grupos principales:

- 1.- Carcinoma in situ: Está confinado a la unidad ducto-lobulillar de la mama, con bajo grado potencial para diseminarse.
- 2.- Carcinoma infiltrante o invasor.

El cáncer in situ e invasor se subdivide en carcinoma ductal y lobulillar, enfermedades muy diferentes y con planes terapéuticos también distintos. El carcinoma lobulillar in situ, habitualmente es multicéntrico y bilateral y es una neoplasia detectada incidentalmente. El carcinoma ductal in situ es una enfermedad biológica heterogénea en su agresividad y potencial para diseminarse.

La mayoría de los tumores corresponden a carcinomas ductales invasores, que surgen en los conductos terminales y en la unidades ducto-lobulillares.

Además de los dos grupos principales, carcinoma ductal y lobulillar, existen otros subtipos menos frecuentes, pero con mejor pronóstico, como los carcinomas tubulares, mucinosos o coloides y medulares.[13][14]

El carcinoma intraductal de la mama es un tipo de carcinoma in situ

El carcinoma intraductal no invasor, puede aparecer como un nódulo mamario o detectarse por una alteración mamográfica.

Histológicamente las células tumorales llenan y distienden los conductos de pequeño y mediano tamaño. Hay cuatro tipos histológicos principales :

A)Sólido, en el cual los conducto están empaquetados y forman masas celulares sólidas.

B)Comedo, con necrosis de las células del centro del conducto.

C)Cribiforme, cuyas células forman estructuras de tipo glandular dentro de los conductos.

D)Micropapilar, cuyas células forman proyecciones papilares en la luz de los conductos.

El carcinoma lobulillar *in situ* aumenta el riesgo de cáncer de la mama invasivo en ambas mamas.

El carcinoma lobulillar *in situ* representa un 6 % de los casos de cáncer de mama. No suele producir una masa palpable, sino que generalmente se encuentra como hallazgo histológico en tejido mamario extirpado por otra razón, por ejemplo, enfermedad fibroquística. Histológicamente se observan lobulillos mamarios ocupados por células anormales.

El carcinoma de la mama invasor se divide en seis tipos histológicos principales, de los que sólo dos son frecuentes.

Hay seis tipos de carcinoma mamario invasor, denominados según su patrón histológico y cuya frecuencia es variable. A diferencia de la neoplasia *in situ*, existe una invasión local, con posibilidad de diseminación metastásica.

El aspecto macroscópico del carcinoma invasivo depende principalmente del componente estromal no neoplásico.

El tamaño de un carcinoma invasor puede variar desde menos de 1 cm de diámetro hasta ocupar la totalidad de la mama; sin embargo, la mayoría de las lesiones tienen 1-3 cm de diámetro en el momento del diagnóstico.

Los tipos más frecuentes de carcinoma invasor de la mama son el ductal y el lobulillar.

El carcinoma ductal invasor es el tipo más frecuente de cáncer de mama. Puede ser puro o mixto, junto con otro patrón de carcinoma, generalmente el lobulillar. Las células tumorales invaden los tejidos mamarios y se produce una respuesta desmoplásica, con formación de un estroma fibroso denso.

El carcinoma lobulillar invasor es el segundo tipo más frecuente de cáncer de mama. Suele ser multifocal en la misma mama y que se asocia a la afección mamaria bilateral con una frecuencia mayor que en otros subtipos.[14]

Carcinoma ductal “*in situ*” (CDIN)

Corresponde al 5% de todos los carcinomas mamarios detectados clínicamente.

En muy raras ocasiones el CDIN es detectado clínicamente como una masa palpable, hecho que ocurre cuando es extenso y está asociado a una acentuada fibrosis periductal.

Se sabe que en un 40 % de los casos de CDIN, la biopsia remueve por completo la lesión neoplásica y que en un 50 % de los casos el CDIN residual desarrolla un carcinoma invasor.

El carcinoma *in situ* no tiene potencial metastásico

Carcinoma invasor

Al igual que las lesiones *in situ*, los tumores invasores se dividen en dos grandes categorías:

- 1.- Carcinoma ductal infiltrante y
- 2.- Carcinoma lobulillar infiltrante.

Sin embargo, se conoce la existencia de formas mixtas.

La clasificación del carcinoma invasor se ha desarrollado durante un largo periodo de tiempo y, como resultado han tenido que incorporarse a una amplia gama de

criterios, como el tipo de células (como en el carcinoma apócrino), el tipo y cantidad de secreción (como en el carcinoma mucinoso), elementos arquitecturales (como el carcinoma papilar) , y el patrón de propagación (como en el carcinoma inflamatorio) [13].

Los carcinomas mamarios invasores primero dan metástasis a los ganglios axilares, por ello el compromiso neoplásico de dos o los tres niveles axilares es de peor pronóstico.

Otros grupos ganglionares pueden afectarse durante la diseminación linfática del carcinoma mamario; es así como el compromiso de los ganglios supraclaviculares es signo de una enfermedad loco-regional avanzada y se cataloga en el estadio clínico III.

La diseminación de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna es menos frecuente, pero no rara .[13]

La sobrevida a 5 años de mujeres sin compromiso metastásico es de 67 a 85%. Las pacientes que tienen 1,2 ó 3 ganglios linfáticos metastásicos tienen un pronóstico similar entre si, con lapsos libres de enfermedad a 5 años de 60 a 39% y sobrevida a 5 años de 73 a 63% aproximadamente.

Otro elemento importante en la evaluación de los ganglios linfáticos comprometidos, es el tamaño de la metástasis y el tipo de compromiso ganglionar linfático. Pacientes con metástasis de 1 a 2 mm de diámetro mayor, demostradas en cortes histológicos seriados, tienen un pronóstico similar al de las mujeres sin metástasis ganglionares.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de carcinoma. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto, figuran entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama.

Datos clínicos

Los síntomas cambian de acuerdo con la localización, la extensión y los sitios de invasión de la neoplasia.

Evidentemente los efectos locales más importantes son los relacionados con la existencia de tumor, sin olvidar que no todos los tumores o nódulos son cáncer, ni todos los cánceres son palpables.

La manifestación inicial más común del carcinoma mamario es una tumoración en la mama puede ser detectada por la paciente misma durante una mamografía de detección. Un carcinoma avanzado puede causar cambios secundarios en la piel suprayacente o en el pezón.[7]

Hay cambios en la piel de la mama que orientan al diagnóstico, como el engrosamiento, la retracción o cambios en la coloración, ulceración invaginación del pezón o secreciones unilaterales, piel de naranja o red venosa superficial.

La neoplasia puede infiltrar los ligamentos suspensorios y ejercer tracción sobre ellos y causar su acortamiento. Como los ligamentos unen la piel de la mama, el acortamiento de los ligamentos ocasiona retracción de la piel supreyacente. En consecuencia, la retracción de la piel o del pezón por lo general indica la presencia de carcinoma infiltrante en posición profunda de la mama.

Si el tumor infiltra y obstruye los vasos linfáticos que drenan la linfa de la piel, habrá edema de la piel suprayacente .

El edema cutáneo produce un aspecto característico, en el cual los folículos pilosos cutáneos normales se hacen evidentes de forma de múltiples depresiones pequeñas en la piel edematosa. El aspecto se ha comparado con una cáscara de naranja y se le ha denominado como signo de piel de naranja. Por desgracia este dato indica carcinoma avanzado que ya ocasionó invasión de los vasos linfáticos regionales. La probabilidad de curación del cáncer es mucho mas reducida en esta etapa.

Es indispensable explorar las axilas y los huecos supraclaviculares, en ocasiones, el crecimiento ganglionar es la única manifestación local de la enfermedad.

En la palpación de un nódulo deben precisarse sus características: tamaño, ubicación, consistencia, fijación e irregularidades en el contorno.

Otras veces, las manifestaciones sistémicas son el motivo de consulta. Síntomas como anemia, fatiga, dolor óseo, cefalea, parestesias nódulos cutáneos.

Las manifestaciones de enfermedad metastásica pueden incluir derrame pleural o pericárdico, ascitis, hematomegalia o crisis convulsivas .

Métodos auxiliares de diagnóstico

El ultrasonido es fundamental en la distinción de tumores sólidos o quísticos; en el estudio de alteraciones mamarias en mujeres menores de 35 años de edad.

La mastografía es una técnica de alta sensibilidad en el diagnóstico del cáncer de mama, sin embargo porta más información en mujeres mayores de 40 años debido a la densidad del tejido mamario.

Este estudio regular de la mastografía permite el diagnóstico temprano con

reducción en 25 al 30% de la mortalidad en mujeres de más de 50 años de edad y en un 20% en las mujeres entre 40 y 50 años. La mastografía bilateral tiene sensibilidad del 90% en mujeres mayores de 50 años para establecer el diagnóstico con lesiones incluso dos años antes de que sean palpables. Su sensibilidad es menor en mujeres jóvenes.[15]

Mamografía

La mamografía es un tipo especial de estudio radiográfico que permite al médico observar las estructuras internas de la mama e identificar anomalías que podrían no detectarse mediante la exploración clínica. En la mamografía el tejido fibroso y glandular de la mama se observa como bandas blanquecinas radioopacas que se entrelazan.

El tejido adiposo, que es menos denso, se transmite los rayos x con facilidad y se observa de color oscuro. Los quistes y los tumores en el tejido mamario aparecen como tumoraciones blanquecinas densas rodeadas por tejido oscuro menos denso de tejido mamario normal adyacente.[7]

Los quistes y tumores benignos se observan bien circunscritos, mientras que los tumores malignos tienen bordes irregulares que indican infiltración del tumor hacia el tejido mamario circundante. Se utilizan los mismos criterios para diferenciar entre tumores malignos y benignos en la exploración macroscópica cuando se observa una muestra de biopsia. Los tumores malignos a menudo contienen manchas finas de calcio que indican calcificación de malignidad del carcinoma.

La mamografía es más útil para el examen de las mamas de mujeres posmenopáusicas porque contienen más grasa y menos tejido glandular que las mamas de las mujeres jóvenes. Un tumor denso en una mama posmenopáusica por lo general tienen un claro contraste con el tejido adiposo menos denso y se identifica con mayor facilidad. Por el contrario, una mamografía es menos útil para examinar la mama de la mujer joven, que se observa mucho más densa. En

consecuencia, es más difícil reconocer un tumor en dichas mamas porque existe menos contrastes entre el tumor y el tejido mamario denso circundante.[7]

Las mamografías periódicas se recomiendan para todas las mujeres como procedimiento de detección. La mamografía puede detectar cánceres mamarios en etapas más tempranas de lo que podrían detectarse por palpación durante la exploración física de las mamas; la detección más temprana se acompaña de un tratamiento precoz cuando el tumor es aún pequeño, con lo que se incrementa la posibilidad de supervivencia de la mujer.

Las recomendaciones actuales son la realización de mamografías iniciales a los 40 años de edad, seguidas por mamografías de repetición cada uno o dos años, hasta los 50 años de edad, y mamografía anual en lo sucesivo.

Pese a sus limitaciones, la utilidad de la detección con mamografía parece estar bien establecida, porque reduce la tasa de mortalidad por cáncer mamario en casi 20 a 30 % en mujeres de 50 años a 69 años de edad, y en cifras ligeramente inferiores en mujeres de 40 a 49 años de edad que tienen tumores de crecimiento más acelerado y tejido mamario más denso.[7]

Pruebas de detección sistemática

Los metaanálisis en los que se ha estudiado la evolución de todos los ensayos clínicos aleatorios en los que se ha utilizado mamografía, demuestran de manera concluyente una reducción de 25 a 30 % de mortalidad debido a un cáncer de mama cuando se realizan mamografías de detección sistemática anuales, después de los 50 años de edad. Los datos obtenidos en las mujeres con una edad comprendida entre 40 y 50 años son casi tan buenos como los anteriores [16].

Estadificación y valoración del pronóstico

El sistema de clasificación TNM, donde T se considera el tamaño del tumor, N presencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales y M si existe o no metástasis a distancia.

La tomografía por emisión de positrones (TEP) desempeña un papel importante en la valoración de la extensión ganglionar. La afección ganglionar en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante.

Se ha demostrado la capacidad de la TEP para la valoración del estado ganglionar axilar de estas pacientes, además de ser útil para la estadificación ganglionar de la cadena mamaria interna, donde el muestreo quirúrgico de rutina no es un procedimiento estándar.

Por lo tanto la TEP es una herramienta muy útil en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, principalmente cuando se sospecha de recurrencias, indicadas por elevación progresiva de marcadores tumorales y auxiliares de diagnóstico negativos o indeterminados, pues presenta buenas cifras de sensibilidad, especificidad, así como buena exactitud diagnóstica; tanto en la detección de recurrencias locales, ganglionares o a distancia .[17]

Tratamiento

Hay dos formas de tratar el carcinoma mamario invasor y ambos métodos logran los mismos resultados a largo plazo. Un método de tratamiento es un procedimiento quirúrgico denominado mastectomía radical o mastectomía total con disección de ganglios linfáticos axilares.

Como sus nombres lo indican, el procedimiento consiste en la resección de toda la mama junto con el tejido axilar que contiene los ganglios linfáticos que drenan la mama, pero conservando los músculos pectorales que recubren la pared torácica.

La mastectomía puede continuarse con reconstrucción mamaria utilizando implantes con solución salina o con silicona por debajo del músculo pectoral mayor, o bien, mediante la realización de operaciones más complejas que utilizan tejidos del abdomen o de la región lumbar de la propia paciente. La reconstrucción puede realizarse al momento de la mastectomía o varias semanas más tarde.

Un segundo método de tratamiento consiste en la extirpación sólo de parte de la mama junto con el tumor (mastectomía parcial) o la eliminación del tumor junto con una pequeña cantidad de tejido mamario adyacente. En estos procedimientos, también se extirpan los ganglios linfáticos axilares, al igual que en la mastectomía total. Se administran ciclos de radioterapia a la mama a fin de erradicar cualquier residuo de carcinoma en la misma que no se eliminó a través del procedimiento quirúrgico. Este tratamiento ofrece la ventaja de conservar la mama, pero tiene la desventaja de posibles complicaciones relacionadas con la radioterapia.

Cualquiera que sea el método elegido, el tejido tumoral obtenido al momento del procedimiento quirúrgico se analiza en busca de presencia de receptores

estrógenos y progesterona; también se realizan pruebas en las células tumorales para detectar amplificación de un gen denominado HER-2.

En otros casos también se realizan otros estudios especializados en las células tumorales, lo que incluye la determinación de su contenido de DNA nuclear y su tasa de crecimiento, lo que se determina con la medición de la tasa de las células tumorales .

La determinación del estado de receptor para hormonas en el tumor tiene dos objetivos:

1. Proporciona información relacionada con el pronóstico. Los tumores que contienen receptores de hormonas están mejor diferenciados que aquellos que carecen de receptores; las pacientes con tumores que contienen receptores hormonales tienen una evolución clínica mas favorable.
2. Se utiliza como guía para el tratamiento. Los tumores que contienen receptores hormonales responden al tratamiento adyuvante utilizando fármacos que antagonizan los receptores.[7]

Tratamiento adyuvante para el carcinoma mamario

Además del tratamiento quirúrgico del carcinoma mamario, la mayor parte de los pacientes también reciben algún tipo de tratamiento adyuvante, en un intento para erradicar cualquier célula tumoral que pueda diseminarse más allá de la mama, con lo que se reduce el riesgo de carcinoma metastásico o recurrente. Muchos factores influyen en la elección del tratamiento adyuvante, lo que incluye el tamaño del tumor, su diferenciación, la extensión de la infiltración, los resultados de varias pruebas realizadas en la células tumorales y la presencia o ausencia de metástasis a ganglios linfáticos.

El tratamiento adyuvante puede consistir en fármacos antineoplásicos

(quimioterapia adyuvante) o antiestrógenos (tratamiento hormonal adyuvante) y a menudo el paciente recibe tratamiento hormonal y quimioterapia.

La quimioterapia consiste en la administración de dos o tres fármacos antineoplásicos relativamente tóxicos, en forma mensual, por periodos de 4 a 6 meses y dicho tratamiento se recomienda para todas las mujeres con carcinoma mamario invasor.

El tratamiento hormonal se reserva para pacientes con tumores positivos con receptores de estrógenos. Se dispone de dos tipos de fármacos. Un fármaco es el tamoxifeno o uno similar tomando en forma diaria por cinco años. El tamoxifeno evita que los estrógenos estimulen las células tumorales al antagonizar los receptores de estrógenos a los cuales debe unirse dicha hormona para estimular a las células tumorales.

Otros fármacos que antagonizan a los estrógenos se conocen como inhibidores de la aromatasa, que se administra en forma diaria y son de utilidad para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas.

Aunque sus ovarios ya no producen estrógenos, las glándulas suprarrenales producen pequeñas cantidades de hormonas esteroideas androgénicas (similares a la testosterona) que circulan en el torrente sanguíneo y pueden convertirse en estrógenos.

La conversión de andrógenos en estrógenos se lleva a cabo por una enzima conocida como aromatasa y que se ubica principalmente en el tejido adiposo y en otros tejidos. Los fármacos inhibidores de la aromatasa evitan la formación de estrógenos a partir de andrógenos en mujeres posmenopáusicas al antagonizar la conversión. La acción de los inhibidores de la aromatasa es bastante diferente a la de tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa evitan que los estrógenos estimulen a las células tumorales al antagonizar la formación de estrógenos a partir de los andrógenos suprarrenales en mujeres posmenopáusicas. El tamoxifeno evita que los estrógenos estimulen las células tumorales al antagonizar los receptores de estrógenos a los cuales deben unirse estas hormonas.[7]

Tratamiento general en enfermedad metastásica

Casi 50% de las pacientes tratadas por cáncer de mama aparentemente circunscrito presentan metástasis. En muchos casos se usan combinaciones de tratamiento general y local.

Las metástasis a tejidos blandos, huesos y órganos sólidos (pulmón e hígado) son responsables de 33 % de las recidivas pueden aparecer en cualquier momento después del tratamiento primario. Cerca del 50% de todas las recidivas iniciales se producen más de 5 años después del tratamiento inicial.[17]

Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama

Lineas básicas para la vigilancia del cáncer de mama

Anamnesis : provocación de signos y síntomas

Autoexploración de la mama

Mastografía

Exploración pélvica

Instrucción de la paciente acerca de los síntomas. [13]

METÁSTASIS A LA CAVIDAD ORAL

La mayoría de las metástasis orales surgen en los pacientes con diagnóstico previo de cáncer primarios. Por lo tanto es muy raro que un tumor metastásico aparente en la mandíbula sea la indicación de presentación inicial de un tumor maligno primario desconocido .[18]

Los tumores primarios más comunes son de mama, pulmón, riñón, próstata y, en ese orden. [19]

Los sitios comunes de metástasis, en orden de frecuencia, son los pulmones, la piel y el tejido subcutáneo, hueso, hígado, cerebro y ovario .[20]

La metástasis a cavidad oral es poco frecuente, representando aproximadamente 1% de todas las neoplasias malignas. [21]

Aunque los tumores metastásicos son las neoplasias malignas más frecuentes en el esqueleto óseo, a nivel de la cavidad oral y el hueso maxilar, son poco frecuentes y representan aproximadamente un 1 % de todos los tumores malignos.

En cuanto al tumor primario, cualquier tumor maligno originado fuera del territorio maxilofacial puede metastatizar en los huesos maxilares, pero existen determinados tumores con mayor tendencia a producir metástasis en esta región. En la mayoría de los casos, el tumor primario estará por debajo del nivel clavicular.[22]

Cerca del 90% de las metástasis se localizan en la mandíbula o maxila, y 10% involucran tejidos blandos en la cavidad oral.[22]

Cuando están presentes, la localización más frecuente de las metástasis son los huesos maxilares y la mandíbula, y dentro de ésta área con mayor predisposición el sector molar es el más afectado, siguiéndole en frecuencia el sector premolar, el ángulo, la rama, el cóndilo y la apófisis coronoides[23].

Existen mínimas diferencias en la incidencia por sexos, siendo las metástasis, un poco más frecuente en las mujeres que los hombres.[8]

La metástasis a hueso de la cavidad oral tienen 3 veces más probabilidad de ser cáncer de mama que cualquier otra enfermedad maligna; sin embargo, las metástasis de cáncer de mama rara vez resultan en tejidos blandos de la cavidad oral.[22]

En un estudio de más de 2,400 tumores malignos de mandíbula, solo el 1 % correspondieron a metástasis. Los tumores epiteliales malignos (carcinomas) comúnmente se propagan a los tejidos blandos orales más que los tumores mesenquimatosos (sarcomas). La encía seguida de la lengua, son los lugares más comunes de metástasis en tejidos blandos. [23]

Hay muchas consideraciones, especialmente en un paciente con diagnóstico anterior de cáncer. El paciente quien ha sido previamente diagnosticado con metástasis de hueso está en riesgo de desarrollar osteonecrosis, osteomielitis o metástasis en hueso.

La mayoría de los pacientes que presentan un tumor metastásico en la cavidad oral también han desarrollado metástasis en otros sitios, por lo que un régimen paliativo es la única opción de gestión .[43]

Detección clínica

En los pacientes con enfermedad maligna conocida o reciente cuadro clínico de un aumento de volumen, dolor acompañada de parestesias favorece el diagnóstico preoperatorio de metástasis.

La presentación clínica de las lesiones metastásicas es diferente en los pacientes a menudo tienen síntomas vagos o inocuos que puede imitar a las infecciones dentales. [24]

Los pacientes con metástasis en los tejidos blandos de la mandíbula u orales suelen presentar inflamación facial, aumentos de volumen, dolor, parestesias, úlceras orales, movilidad dental, linfadenopatía cervical, fractura patológica, expansión cortical, irritación de la encía, o sangrado, halitosis, trismus [21][24].

Radiográficamente, las lesiones metastásicas aparecen como lesiones radiolúcidas con bordes mal definidos e irregulares, pueden mezclarse , siendo a la vez radiolúcido y radiopaco en la presentación. Las lesiones metastásicas clínicamente pueden imitar otras patologías orales, incluido el granuloma periférico de células gigantes, granuloma piógeno, o épulis fibroso.[21]

La invasión- cascada metastásica

El mecanismo de metástasis a la mandíbula se cree que ocurre a través del plexo Batson, un sistema sin válvulas de baja presión en el sistema venoso vertebral.
[26]

El plexo venoso vertebral de Batson representan la comunicación entre los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral y esta comunicación es manifiesta cuando se incrementa la presión intrabdominal, al no disponer estas venas de sistema valvular, por lo que puede considerarse como una segunda vía venosa de metástasis del carcinoma de mama.[27]

Una invasión metastásica es el resultado de un proceso conocido como “la cascada de la invasión metastásica” que implica pasos secuenciales incluyendo, invasión a través de la matriz extracelular circundante (ECM), intravasación en los vasos sanguíneos, y la supervivencia en la circulación[28].

Las células tumorales circundantes (CTC) se establece en la microvasculatura del órgano diana y extravasan a través de la pared del vaso. Las células infiltradas pueden avanzar con o sin intermitencia. Las células cancerosas reinician sus programas proliferativos en los lugares de destino, generando de esta manera crecimientos macroscópicos clínicamente detectables denominado “colonización metastásica”.

La metástasis es un proceso muy ineficiente, en el que sólo una pequeña minoría de miles de células liberadas a la circulación cada día logran finalmente la colonización de una colonia en un órgano distante.

El comportamiento metastásico de células malignas es regulada por un repertorio de vías de señalización.

La invasión y la difusión son las características básicas de las células cancerosas, logrado principalmente por transición epitelial a mesenquimal (EMT), donde las células cancerosas adquieren un fenotipo mesenquimal, y mediante la inducción de la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) .

La hipoxia es el principal estímulo para la angiogénesis que conduce a la regulación ascendente de factores de transcripción inducida por hipoxia (HIF), que son los reguladores maestros de señales proangiogénicos, principalmente los VEGFs .

Los nuevos vasos sanguíneos son en gran parte inmaduros con uniones débiles de células endoteliales, permitiendo que las células tumorales pasen fácilmente a la vasculatura.

En la circulación, CTC pueden ser capturados pasivamente en la red capilar del órgano más cercano, principalmente el pulmón, que es un órgano altamente perfundidos, o como un proceso de sitio específico regulado. CTC se adhieren activamente a las células endoteliales en un sitio específico, se extravasan y se adaptan al nuevo microambiente para establecer una colonia metastásica.

Actualmente se acepta que una metástasis exitosa requiere: un nicho “premetastásico” para permitir que la invasión de las células cancerosas sobrevivan, colonicen y se expandan para formar una macrometástasis.

La tasa de propagación aumenta con el tamaño del tumor.[29]

La inflamación crónica se ha relacionado con numerosas etapas en la cascada metastásica.

El microambiente inflamatorio en el sitio distante ha demostrado servir como un nicho pre- metastásico favorable para las células tumorales, para injertarse y proliferar.

Las células circundantes incluyendo macrófagos asociados al tumor, la infiltración de linfocitos y fibroblastos de cáncer asociado, liberan una variedad de mediadores inflamatorios tales como TNF -a, IL- 6 , TGF -b, e IL- 10 que promueven la proliferación de células tumorales y la difusión.[30]

Además, las quimiocinas inflamatorias juegan un papel importante en la regulación de la angiogénesis, el reclutamiento de células de origen mieloide, y facilitan la extravasación de células tumorales.

Un aumento de la tendencia a la transformación maligna en varios procesos inmuno-inflamatoria orales (como la fibrosis submucosa oral, y aunque controversial, en algunos casos de liquen plano oral) puede sugerir la posible asociación con enfermedad inflamatoria crónica.

Como los procesos inflamatorios crónicos en la cavidad oral son muy comunes en relación con la baja incidencia de cáncer oral, **se puede suponer que los procesos inflamatorios sólo en raras ocasiones inducen el desarrollo del cáncer.**

Muchos de los eventos metastásicos son clínicamente silenciosos, apareciendo años después del establecimiento del tumor primario, en alusión a la inactividad metastásica .

El mecanismo exacto de latencia del tumor y el gatillo de reactivación (despertar del tumor) es mayormente desconocido y se propone ser el resultado de la ruptura del equilibrio entre la proliferación y la muerte celular.[28]

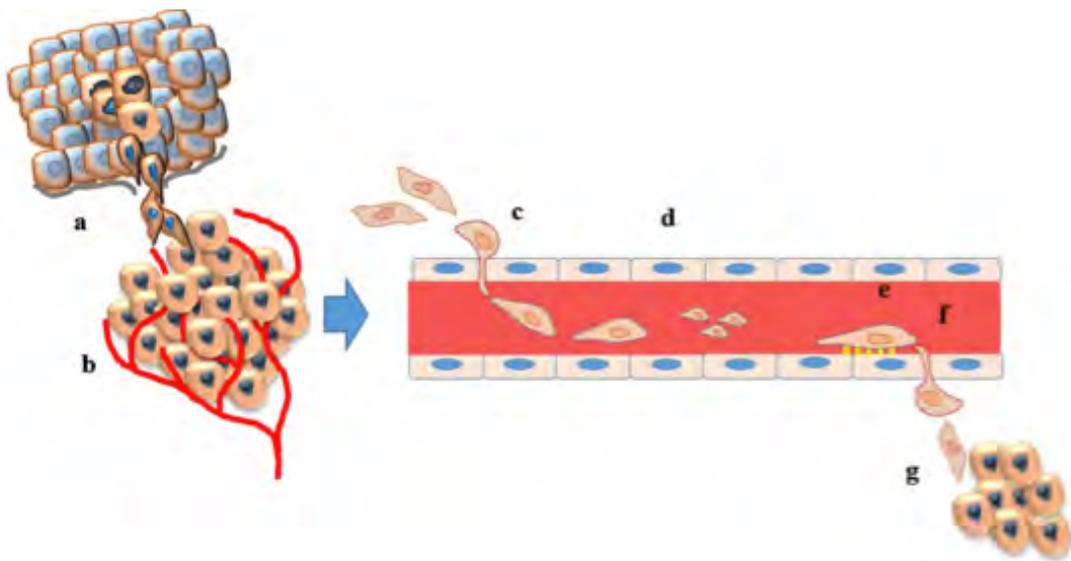


Fig.1 La cascada de metástasis. Una colonización exitosa representa el producto final de una compleja secuencia de eventos que incluyen una invasión a través de la matriz extracelular (ECM); **b** proliferación y angiogenesis; **c** invasión dentro de los vasos sanguíneos ;**d** supervivencia en la circulación .**e** Las células circulantes de cáncer que sobreviven preferentemente se adhieren al endotelio en la microvasculatura del órgano diana y extravasan;**f** a través de la pared del vaso ;**g** las células tumorales se depositan en el órgano diana, que consiste en un microambiente permisivo.[28]

Metástasis al hueso

El hueso es el sitio preferente de metástasis, de numerosos tipos de neoplasias malignas sólidas, principalmente la mama, próstata, glándula tiroides, riñón y pulmones. Sin embargo, en mas casos, la metástasis solo a huesos es infrecuente.

Las metástasis óseas implican una interacción compleja entre las células tumorales metastásicas (MTC) y microambiente de la médula que desempeña un papel crucial en el crecimiento de las células tumorales, y el aumento de la expresión de factores de crecimiento necesarios para la supervivencia del tumor.

Las células madre hematopoyéticas, las células estromales de médula ósea proporcionan un nicho para células tumorales metastásicas a través de diversas interacciones mediadas por integrinas, quimiocinas, proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), la señalización de Notch, nestina, y osteopontina.

Las células tumorales se encuentran en un microambiente óseo favorable para la invasión y el crecimiento, y reclutan células residentes principalmente osteoclastos y osteoblastos, para promover el "círculo vicioso" de las metástasis óseas.

El Activador del receptor del ligando del factor nuclear -kappa B (RANKL) es esencial para la formación, la activación y la función de los osteoclastos .

En las metástasis óseas, la proporción de RANKL a OPG está regulada positivamente, lo que conduce a un aumento de la destrucción ósea mediada por osteoclastos. Algunas células cancerosas adquieren fenotipo de células como el hueso (osteomimetismo) que expresan diversas proteínas (BMPs y PTHrP) y factores de transcripción (Runx2 , MSX2) para actuar directamente sobre el hueso

remodelado, para asegurar aún más el crecimiento y la progresión, células tumorales metastásicas no sólo actúan sobre los osteoblastos y osteoclastos modulan la función de otras células de la médula ósea residentes tales como plaquetas, células mieloides, células inmunes y células nerviosas.

El equilibrio entre la formación y la destrucción ósea determina la forma de la lesión metastásica si osteolítica o osteo-blástica; en la mayoría de los casos, las metástasis óseas tienen elementos tanto osteolíticas y osteoblásticas. Las lesiones osteoblásticas son más típicas del cáncer de próstata, que se caracteriza por la nueva formación de hueso, que es principalmente inmaduros de baja calidad.

Teniendo en cuenta el pronóstico de las metástasis óseas, el objetivo principal de la terapia es retardar la progresión metastásica al impedir la capacidad de invasión de células tumorales y la proliferación en el microambiente de la médula.

Incluso en las metástasis óseas osteoblásticas de cáncer de próstata, hay un aumento de la resorción ósea, proporciona la justificación para el tratamiento con agentes dirigidos a los osteoclastos .

Muchos de los factores y vías de señalización implicadas en la progresión y el desarrollo de metástasis ósea pueden ser útiles como biomarcadores para la detección temprana y el control de la enfermedad metastásica.

El descontrol del metabolismo óseo se asocia con la liberación de marcadores bioquímicos susceptibles de medición en la sangre o en la orina .

Se encontró que los niveles de NTX, CTX , BSAP y CTC pueden disminuir significativamente tras el tratamiento con bisfosfonatos, mientras que los niveles patológicos de NTX y BSAP se asociaron significativamente con la mortalidad .

Casi la mitad de los pacientes con metástasis óseas desarrollan complicaciones colectivas y eventos relacionados con el esqueleto . Estos incluyen dolor de

huesos, hipercalcemia, fractura y compresión de la médula espinal.[28]

La hipercalcemia, que era altamente prevalente en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas , actualmente se encuentra rara vez, debido a una mejor comprensión de la enfermedad y el uso frecuente de terapias antiresorción.

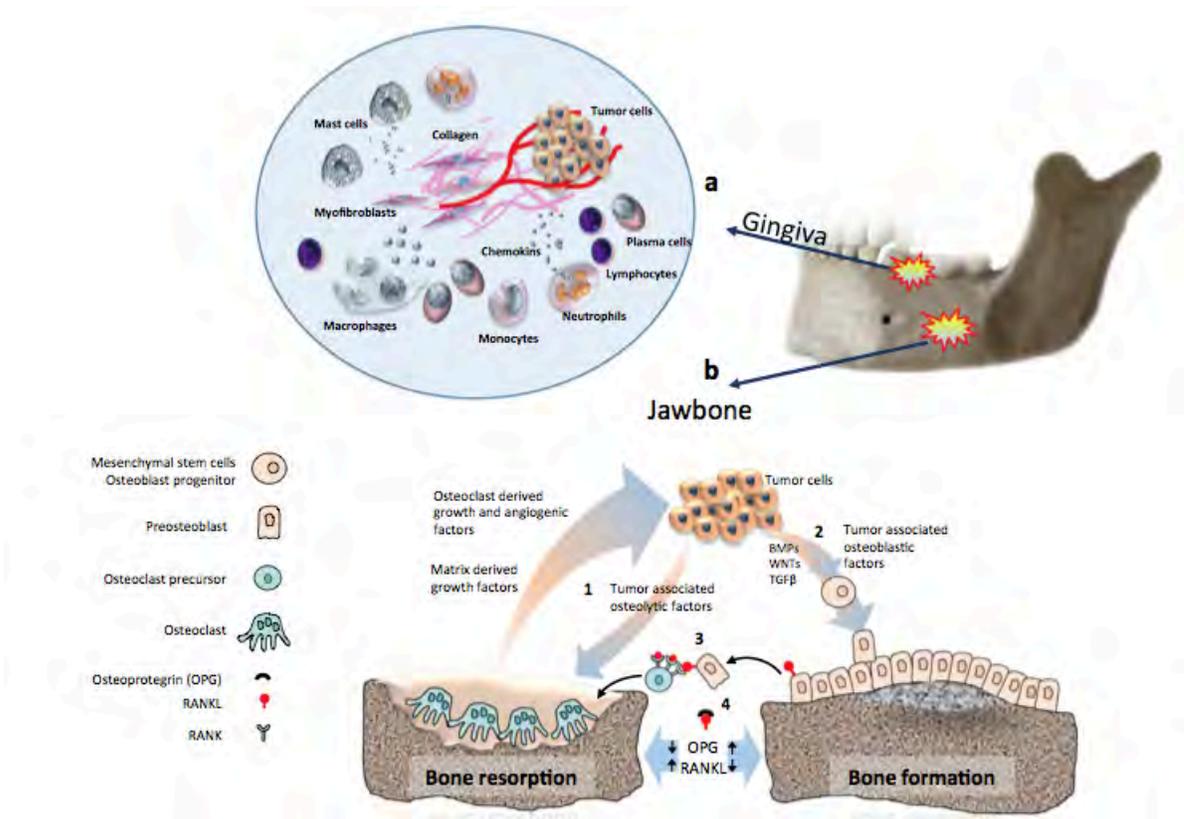


Fig 2. El microambiente presente en la inflamación crónica gingival, puede favorecer el nicho para la colonización de células metastásicas y proliferativas (círculo). Las citocinas solubles, tales como IL-1 y TNF- α son conocidas por facilitar la progresión metastásica mediante la estimulación de la angiogénesis y acelerar la generación de la matriz extracelular necesaria para el estroma tumoral y también pueden atraer o inducir a los macrófagos asociados a tumores. **b** Las células tumorales reclutan células residentes en la médula ósea de los osteoclastos y osteoblastos principalmente para promover el "círculo vicioso" de las metástasis óseas. (1) Las células tumorales estimulan la resorción ósea y dan como resultado la liberación de factores de crecimiento [factor de crecimiento transformante b (TGF β), El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)] y calcio ionizado de la matriz ósea mineralizada. Además, los osteoclastos producen directamente muchos factores, incluyendo factores de crecimiento (tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-1, TNF), factores angiogénicos [factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF)], y metaloproteinasas de la matriz extracelular. Estos factores aumentan la proliferación de células tumorales e inducen mayor producción de factores osteolíticos y osteoblásticos creando un bucle de retroalimentación positiva.

(1) Las células tumorales metastásicas expresan muchos factores tales como factor de crecimiento transformante b (TGFb) , proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y las proteínas que promueven la actividad osteoblástica . [28]

Metástasis en los maxilares y la cavidad oral

Los tumores metastásicos en los maxilares y la boca son poco frecuentes. La mayoría de los casos de metástasis en la cavidad oral se encuentran en presencia de una enfermedad muy extendida. Por lo tanto, se puede suponer que estos se desarrollan como resultado de la propagación secundaria de otros sitios, especialmente de los pulmones. Sin embargo, en casi un cuarto de los casos, la metástasis oral resultó ser la primera indicación de una neoplasia oculta en un sitio distante.

Las células tumorales circundantes pueden evitar la filtración de los pulmones a través del plexo venoso vertebral sin válvulas; el aumento de la presión intratorácica puede dirigir el flujo de la sangre en este sistema. Desde el sistema venoso de la vena cava y ácidos que aumentan la distribución metastásica de esqueleto axial, cabeza y cuello .

Además, debido a su plasticidad inusual, células tumorales circundantes pueden pasar a través de las derivaciones arteriovenosas en los pulmones, y alojarse en los órganos distantes.

Sitios Orales

Debido a las diferencias en la presentación, sitio de origen y probable patogenia, las lesiones metastásicas orales se dividieron dentro de la mucosa y huesos mandibulares.

La mandíbula es dos veces más común para la colonización metastásica que la mucosa oral.

Las lesiones metastásicas pueden encontrarse en cualquier parte de la cavidad oral, sin embargo, el hueso mandibular, estuvo involucrada con más frecuencia que el maxilar superior, con la zona molar, (el sitio más frecuente), seguido por el área premolar y el ángulo de la rama.

En los tejidos blandos de la boca la encía insertada es el sitio más afectado seguida de la lengua .

La patogenia del proceso metastásico en los huesos mandibulares no se entiende completamente. En el esqueleto, los huesos con médula roja son el sitios preferidos para depósitos metastásicos. Los huesos mandibulares, sobre todo en personas de edad avanzada, carecen de médula activa; sin embargo, pueden existir restos de médula hematopoyética en las partes posteriores de la mandíbula, especialmente en casos de defectos de la médula ósea por osteoporosis focales. Estos sitios hematopoyéticamente activos pueden servir como un nicho favorable para atraer células tumorales metastásicas.

La encía es el sitio más común para la colonización metastásica a la mucosa oral.

Un análisis de la literatura a fondo ha encontrado recientemente asociación significativa entre la metástasis gingival y la presencia de los dientes, lo que **sugiere el posible papel de la inflamación en la distribución de los depósitos metastásicos a la encía .**

El micro ambiente presente en la encía crónicamente inflamada puede proporcionar un nicho favorable para las células metastásicas para colonizar y proliferar. Citocinas solubles, tales como IL- 1 y TNF - α que están presentes en la encía crónicamente inflamada son conocidos por facilitar la progresión metastásica al estimular la angiogénesis y la aceleración de la generación de matriz extracelular necesarios para estroma tumoral y también puede atraer o inducir a los asociados a tumores .

Sin embargo, se debe considerar la baja incidencia relativa de metástasis gingivales en comparación con la incidencia de la inflamación gingival. Por tanto, podemos asumir que los actos de inflamación gingival son como un co - factor en la atracción de la MTC .

En estudios previos y publicados [43] se encontró que la mandíbula se vio afectada con mayor frecuencia que los tejidos orales blandos (2 : 1). La mandíbula era la localización más común (372 casos, 82 %) con el molar, siendo el sitio más involucrado con frecuencia. En tejidos blandos orales, la encía adherida fue el lugar afectado más común (118 casos, 54 %), seguido por la lengua (49 casos , 22,5 %) y con mucho menos frecuencia por los tejidos blandos de la boca restantes.

El sitio primario difiere según el sitio oral, en los hombres los pulmones eran el sitio primario más común que afecta a ambos los huesos de la mandíbula y la mucosa oral (22 % y 31,3 %, respectivamente) seguido por la glándula de la próstata en los huesos mandibulares (11 %) y el riñón en los tejidos blandos de la boca (14 %). En los hombres, el de mama fue el tumor primario más común que afecta a los huesos de la mandíbula y los tejidos blandos (41% y 24,3 %, respectivamente) , seguidos de los órganos genitales femeninos suprarrenales y en los maxilares (7,7 %) y los órganos genitales femeninos en los tejidos blandos (14,8 %) presentación clínica. [29]

Origen del tumor primario

Casi cualquier tumor maligno puede metastatizar a la cavidad oral.

El origen de las lesiones metastásicas se diferencia entre los sexos. Para los hombres, los sitios primarios más comunes son los de pulmón, riñón, hígado y próstata, y para las mujeres la mama, los órganos genitales femeninos, los riñones y colo-recto. Algunos tumores prefieren el huesos mandibulares como su objetivo metastásico tal como cáncer de próstata y cáncer de mama. Además, las lesiones metastásicas de la glándula suprarrenal, tiroides, y el ojo prefieren exclusivamente los huesos de la mandíbula como su objetivo.

Algunos tumores metastatizan raramente a la cavidad oral, por ejemplo cáncer de páncreas, el cual es raramente reportado. Éste es un tumor muy agresivo que representa el 7 % de todos los cánceres y la mortalidad de los pacientes, probablemente mueren antes de que las metástasis orales sean expresadas .

Varios autores informan que el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, y que el de mama es la neoplasia maligna más común que hace metástasis a la mandíbula o el maxilar[40]

Presentación Clínica

La presentación clínica de las lesiones metastásicas difiere entre los diversos sitios orales.[19] Las manifestaciones precoces de las metástasis gingivales se parecen a una hiperplasia o lesión reactiva, como granuloma piógeno, granuloma periférico de células gigantes, o épulis fibroso. Debido a su rareza, el diagnóstico de una lesión metastásica en la región oral es difícil, tanto para el médico y para el patólogo, en reconocer que es una lesión metastásica y en la determinación del sitio de origen. La presentación clínica de una lesión metastásica en la cavidad oral puede ser engañoso y conducir a un diagnóstico erróneo de un proceso benigno.[29]

Una inflamación progresa rápidamente acompañado de dolor y parestesias, son los síntomas clásicos de un tumor metastásico en los huesos de la mandíbula. Los síntomas pueden variar según la ubicación. Los pacientes a menudo se presentan con retraso en la cicatrización de un alvéolo de extracción, fractura patológica, las dificultades de masticación, y los síntomas que imitan disfunción de la articulación temporomandibular.[32]

Neuropatía del nervio mental o la llamada del “síndrome de la barbilla adormecida” debe plantear la sospecha de una enfermedad metastásica en la mandíbula.[39] Los síntomas similares pueden ser el resultado de la infección odontogénica, traumatismos, tumores odontogénicos benignos, enfermedades sistémicas como la amiloidosis, sarcoidosis esclerosis múltiple o como manifestación neurológica de un tumor maligno no metastásico.

En la mayoría de los casos, el examen físico revela una inflamación ósea con sensibilidad en la zona afectada. El aspecto radiológico, aunque no es específica, se presentan como una lesión radiolúcida con márgenes mal definidos a veces con “apolillada” apariencia similar a la osteomielitis. En algunos casos las fracturas

patológica puede ser un aviso.

Ocasionalmente puede observarse una apariencia osteoblástica, ya sea como pura o mixta, radiopaca. La incidencia de cambios escleróticos es baja, <10 % de los casos, la mayoría procedentes de los carcinomas de próstata, sino también de carcinomas de mama y de tiroides.

Aproximadamente el 50 % de los carcinomas de próstata metastásico aparecieron como una lesión radiolúcida, radiopaca- mixta y en casi 40 % como una lesión radiolúcida. La enfermedad metastásica en los maxilares puede extenderse hacia los tejidos blandos suprayacentes, imitando una infección dental o periodontal.

En aproximadamente el 5 % de los casos, las radiografías no muestran cambios patológicos.

Una lesión exofítica, a veces ulcerada es la presentación clínica más frecuente de las lesiones metastásicas en los tejidos blandos de la boca. Las lesiones tempranas, principalmente los ubicados en la encía pueden parecerse a una lesión hiperplásica o reactiva, tal como granuloma piógeno, granuloma periférico de células gigantes o épolis fibrosas. Con la progresión de la enfermedad las lesiones metastásicas orales, especialmente aquellas ubicadas en los tejidos blandos, pueden causar molestias, dolor, sangrado, infección, disfagia, la interferencia con la masticación. En algunos casos, especialmente los de carcinoma hepatocelular metastásico, se habían registrado episodios hemorrágicos post-biopsia graves.

Se han descrito lesiones metastásicas con apariencia de una tumefacción, en algunos casos, el tumor metastásico probablemente estaba presente antes de la extracción, causando dolor , inflamación, y la movilidad de los dientes, que conducen al clínico a extraer el diente afectado.

La extracción del diente puede servir como un factor promotor en el proceso metastásico .

Características radiológicas

El aspecto radiográfico de las metástasis a huesos puede ser osteoblasticos, osteolíticos o mixtos y retratar características radiológicas de una neoplasia maligna.

La mayoría de los tumores son carcinomas, los cuales se presentan como lesiones radiolúcidas. El carcinoma de mama usualmente produce lesiones osteolíticas, pero adicionalmente tienen el potencial para producir lesiones osteoblásticas radiopacas o mixtas .

Las lesiones osteoblásticas radiopacos son producidos por el carcinoma de próstata, tumores carcinoides de la mandíbulas son tumores líticos con bordes irregulares, que carecen de un borde esclerótico. Las lesiones que alcanzan el tamaño suficiente que invaden el hueso cortical pueden producir una “apariencia de piel de cebolla” se observan en aproximadamente el 40% de los casos con enfermedad multifocal.

Los tumores mestastásicos son indistintos, con frecuencia no se aprecian en las radiografías.[8]

Pronóstico

El tiempo medio entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de metástasis orales fue de alrededor de 40 meses. Algunas metástasis orales, aparecen 10 años siguientes al diagnóstico del tumor primario. En la mayoría de los casos el pronóstico era grave, con un tiempo medio de supervivencia de unos 7 meses. Por lo tanto, el régimen de tratamiento dirigido a mejorar " calidad de vida.[29]

Biopsia

Consiste en tomar un segmento de tumor y someterlo a un proceso de preparación. Existen dos tipos de biopsia .

-Excisional: Se extrae la totalidad de la lesión para su estudio.

-Inicisional: Se toma un segmento representativo de la lesión para su estudio.

En los casos de sospecha o de antecedentes de cáncer hay ciertos aspectos que se deben conocer.[33]

Tratamiento de metástasis

Las metástasis probablemente surgen de depósitos microscópicos de carcinoma (metástasis ocultas). Pueden ser tratadas quirúrgicamente mediante disección en bloque o radioterapia y no necesariamente indican el fracaso del tratamiento. La disección en bloque de los nódulos linfáticos cervicales clínicamente normales, se realiza a veces para eliminar metástasis ocultas, pero es de valor controvertido.

El tratamiento paliativo se administra a pacientes con tumores avanzados o en el fracaso del tratamiento. La radioterapia es el método más práctico para los cuidados paliativos pero la cirugía se utiliza ocasionalmente cuando el tumor grande compromete las vías aéreas o se vuelve extremadamente necrótico.

Los tumores metastásicos de la cavidad oral son raros pero aún más a tejido blandos.

Los tumores que metastatizaron a localidades distantes de la región oral son poco frecuentes, pero cuando esto ocurre usualmente involucra el hueso mandibular que a tejidos blandos. [1]

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia (RT) tiene un papel bien establecido en el tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se utiliza como técnica terapéutica única tras el tratamiento quirúrgico.

Se utiliza tras el tratamiento quirúrgico para disminuir el riesgo de recidivas y también como tratamiento paliativo en enfermos con tumores muy extendidos. El tratamiento suele prolongarse varias semanas y la radiación puede dar lugar a efectos secundarios sobre tejidos adyacentes sanos. Puede emplearse 3 formas de RT: la intersticial, la implantación y la de haz externo. La técnica intersticial se emplea en lesiones muy pequeñas y superficiales. [38]

Las técnicas con emisión de haz externo son las más habituales en el cáncer de cabeza y cuello, utilizándose un sólo campo en las lesiones más superficiales, mientras que cuando son más profundas o grandes suelen tratarse con múltiples campos para concentrar la mayor cantidad de radiación sobre el tumor y reducirla sobre tejidos normales.

La cobaltoterapia es la técnica más utilizada de radiación externa, y se realiza aplicando dosis totales de entre 50 y 70 Gy, pero administrándolas de forma fraccionada en dosis de 1,8 a 2 Gy al día, durante 6 o 7 semanas con 4 ó 5 días de tratamiento y 2 ó 3 de descanso. Hay factores que influyen de forma decisiva, como la penetración de la radiación en los tejidos, la dosis total, el fraccionamiento de las dosis, la presencia o no de oxígeno y la capacidad de regeneración tisular.

En la cavidad oral la RT en el cáncer de cabeza y cuello puede producir varias complicaciones que se manifiestan como mucositis, disminución del sentido del gusto, hiposialia, aumento de la incidencia de caries o de otras infecciones orales,

trismus o la aparición mas tardía de la osteorradionecrosis; estas complicaciones se pueden clasificar en reversibles e irreversibles, así como la aparición inmediata tras la radioterapia, a medio plazo o largo plazo de esta forma:

A) Inmediatas tras la radioterapia

- Mucositis
- Alteraciones o disminución del sentido del gusto
- Aparición de sequedad de boca

B) Mediano plazo

- Caries
- Necrosis mucosa
- Infecciones orales, especialmente candidosis
- Trismus

I) A largo plazo

- Osteorradionecrosis
- Alteraciones del desarrollo del germen dental

Como complicaciones inmediatas se puede observar las lesiones de mucositis y las alteraciones o disminución en el sentido del gusto.

La mucositis se produce por el efecto directo de la radiación sobre las células del epitelio basal, cuando se han administrado al menos 30 Gy. Aparece a partir de una semana de RT y pueden encontrarse lesiones hasta de 2 ó 3 semanas después de la misma que tendrán a la recuperación completa, excepto en el caso de que se sobreinfecten.

Se manifiestan por atrofia de las mucosas y erosiones; posteriormente aparecen pseudomembranas de fibrina. Es muy molesta y resulta dolorosa en las comidas, incluso a veces deben interrumpirse los ciclos. El tratamiento es preventivo y paliativo, y deben evitarse los irritantes bucales, se ha de administrar una dieta

blanda, mantener una buena higiene bucal, realizar enjuagues, y en caso de infecciones oportunistas, administrar antibióticos.

La disgeusia es otra de las complicaciones que aparecen como resultado de la afectación de la lengua por RT, se lesionan las células superficiales y los receptores de los corpúsculos gustativos, además de verse favorecida si se presenta xerostomia. Se produce 2 semanas después del comienzo del tratamiento. El gusto es afectado parcial o totalmente, y los sabores más dañados son el amargo y el ácido. Esta sintomatología puede ser reversible en unos meses después de la RT.

Otra complicación inmediata es la hiposialia. La afectación es cualitativa y cuantitativa por alteración de las células acinares serosas y ductales de las glándulas salivales cuando son expuestas a la incidencia de los aces de radiación directamente. Surge a partir de los 15 días tras la primera dosis de la RT con dosis superiores a los 15 Gy, y es reversible después de entre 6 y 12 meses tras la RT, siempre que no se haya superado los 70 Gy. La disfunción glandular salival posradioterapia es dosis dependiente.

Los pacientes son propensos a desarrollar infecciones secundarias después de la RT debido a la disminución del flujo salival y a las alteraciones de la composición de la saliva, lo que facilita que determinados microorganismos oportunistas infecten la cavidad oral, como la candidiasis eritematosa crónica.

El trismus es otra de las complicaciones a medio plazo que aparece entre 3 y 6 meses después de la radioterapia.[33]

Puede deberse a: fibrosis de los componentes fibromusculares de la ATM, a las extracciones dentarias que conllevan a una disfunción de la ATM o a una osteorradionecrosis que llegue a producir una fractura mandibular.

Dentro de las complicaciones a largo plazo, la osteorradionecrosis(ORN) se presenta como una fenestración o ulceración en la mucosa .

Existen factores predisponentes en la aparición de (ORN) como las dosis superiores a los 60 y 75 Gy, la aplicación en un campo único, el uso de la braquiterapia , la localización del tumor próxima al tejido óseo .

Manejo clínico -odontológico del paciente sometido a radioterapia.

Precisamente al inicio de la RT se deberá realizar una interconsulta con el médico tratante para conocer la situación actual y el tratamiento al que va a ser sometido. Se debe evaluar correctamente tanto el estado general como el bucodental del paciente.

Por tanto , las pautas a seguir son:

- a) Realizar anamnesis y exploración completa del paciente.
- b) Llevar a cabo una interconsulta con el médico tratante para conocer las características del tratamiento que se va a recibir.
- c) Realizar ortopantomografía para valorar el estado bucodental
- d) Establecer un plan de tratamiento .

-Instaurar un plan exhaustivo de higiene bucal, realizar un detartraje supra y subgingival, en áreas donde sea necesario restaurar los dientes con un grado de supervivencia aceptable, tomar impresiones para realizar, si fuese necesario ,una férula de protección, modificar o ajustar las prótesis removibles.

Se establecerá un plan de tratamiento antes, durante y después de la radioterapia.[33]

Las extracciones realizarán siempre de 15 a 21 días antes del tratamiento, aunque en circunstancias especiales, como extracciones quirúrgicas complicadas o con osteotomía, deberán ser realizadas con mas tiempo para que puedan cicatrizar correctamente.

Después de la radioterapia se tendrá que controlar al paciente cada 2 o 3 meses revisando los índices de placa, valorar el estado periodontal y reforzar la higiene oral. No se deben realizar extracciones dentales hasta después de los 6 meses y bajo alta cobertura antibiótica.

Es conveniente no llevar las prótesis completas y removibles mucosoportadas durante 3 meses, para evitar úlceras y posibles necrosis óseas.

a) Recomendaciones generales:

Llevar a cabo una revisión cada 3 meses, reforzar las medidas de higiene oral, no realizar extracciones dentales, al menos, los primeros 6 meses . Usar pasta dentífrica de alto contenido de flúor.

b) Tratamiento odontológico individualizado, tratar las mucositis, tratar la hipersensibilidad cuando se produzca, tratar las infecciones orales, ajustar prótesis dentales[11].

Tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia se realiza para el tratamiento de ciertas neoplasias. Los agentes o fármacos se administran de forma sistémica o se infunden localmente. Entre los fármacos mas utilizados en el tratamiento se encuentran el metrotate, el cisplatino, el 5-fluorouracilo y la bleomicina, aunque se suelen utilizar en combinación.

Entre las manifestaciones que aparecerán en la cavidad oral tras la aplicación de estos fármacos, tendremos áreas de eritema y posterior ulceración de la mucosa por falta de recambio celular.

No obstante pueden aparecer diversos grados de lesiones de mucositis. La gradación que establece la OMS:

Grado 1: Eritema

Grado 2: Eritema, úlceras y se puede ingerir sólidos

Grado 3: Úlceras y se puede ingerir líquidos (mucho dolor)

Grado 4: Úlceras muy extensas e imposibilidad de deglución (mucho dolor).

La hiposialia que se observa debida a la afectación de las células del parénquima de las glándulas salivales es transitoria y reversible. Es poco frecuente y aparece sobre todo por el uso de la adriamicina, pudiendo provocar problemas en las funciones orales .

Manejo clínico -odontológico del paciente sometido a quimioterapia.

El tratamiento odontológico programado deberá realizarse fuera de los ciclos de quimioterapia administrados , cuando los constantes y las analíticas se mantengan con cifras normales o adecuadas.

Los tratamientos dentales se llevarán a cabo siempre que las cifras de las plaquetas sean superiores a 50.000/mm³ y las de los leucocitos superiores a 1.000/mm³. En cuanto a los tratamientos quirúrgicos se realizarán con coberturas antibiótica de amplio espectro y una transfusión de plaquetas frescas si fuese necesario, siempre valorando antes de la intervención, como mínimo, el tiempo de sangrado. El fármaco la duración y la dosis de la profilaxis antibiótica deben consultarse con el oncólogo

PRESENTACIÓN DEL CASO

En mayo 2013, acudió una mujer de 67 años de edad al servicio de estomatología en Hospital Médica Sur, reportando un absceso asociado a su prótesis mandibular. A la exploración clínica se presentó un aumento de volumen en encía correspondiente de OD 33,34 de forma y superficie irregular, color café claro, consistencia blanda, ulcerada y asintomática con diagnóstico clínico de granuloma piógeno.

Su historia médica reveló que en noviembre de 2012 se le realizó mastectomía radical izquierda más linfadenectomía con diagnóstico de carcinoma ductal invasor. Recibió 28 ciclos de radioterapia. En febrero de 2013 se encontró nódulo pulmonar en radiografía de tórax.

En marzo 2013 refirió iniciar con alteraciones en la fonación, por lo que acudió con otorrinolaringólogo.

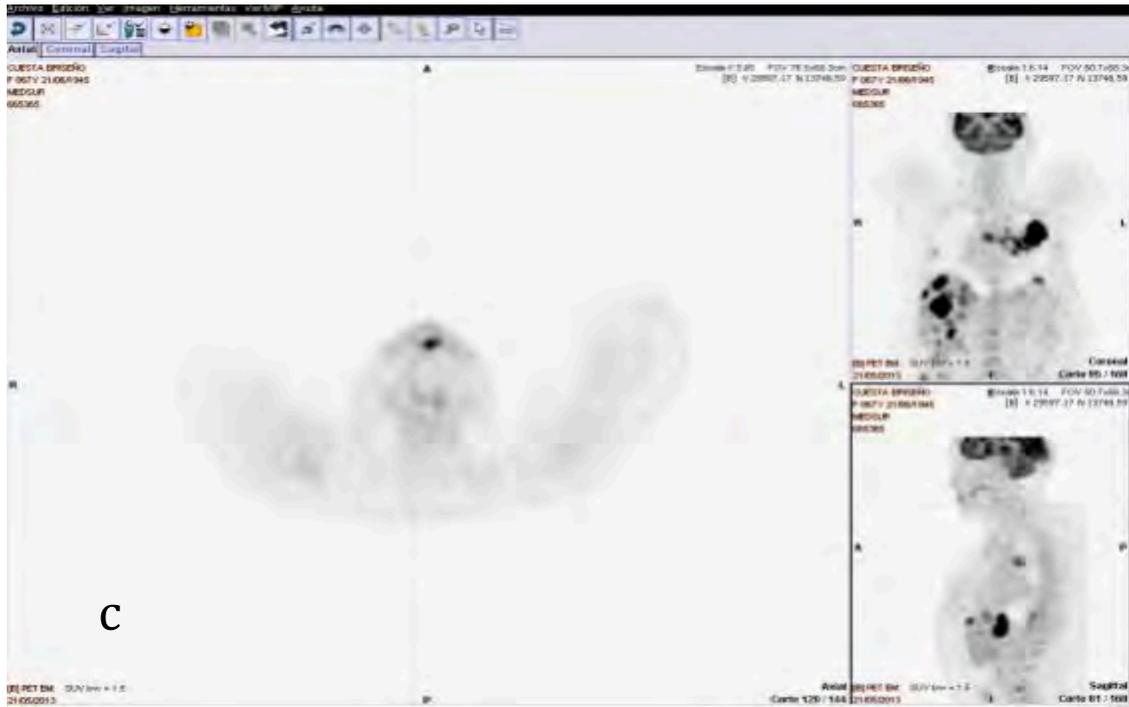
En mayo 2013 se realizó PET-CT y se observaron múltiples metástasis en SNC, encía, pulmón, hueso, hígado y 15 lesiones metastásicas en cráneo. Se iniciaron 2 sesiones de RT a encéfalo total (14 sesiones programadas).

El día 23 de mayo se inició QT/RT semanal con paclitaxel 80 mg /m² +Capecitabina como radiosensibilizador, se realizó transfusión de 2 paquetes globulares durante dicho internamiento.

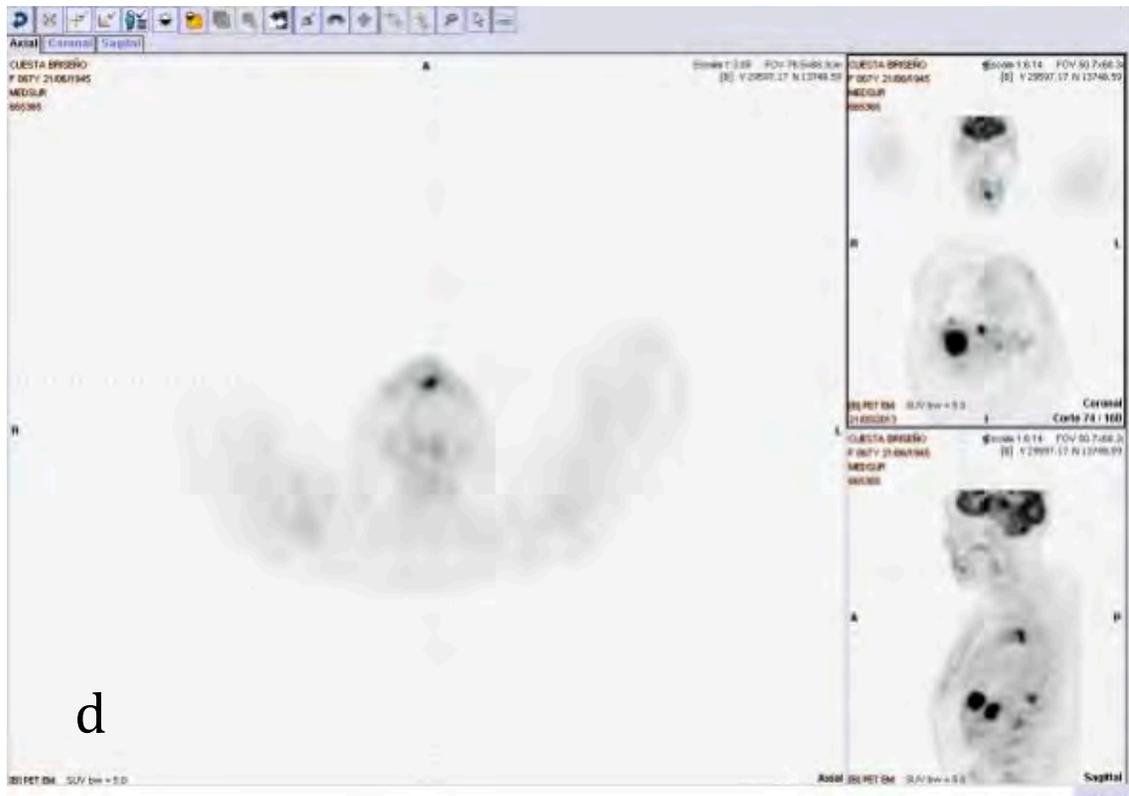
QT:Paclitaxel 140 mg + Capecitabina 1 gr cada 12 hrs + Avasin.



Fig. a) Fotografía clínicas de lesión en área de centrales a canino inferior.b) Fotografía clínica área lingual.



c



d

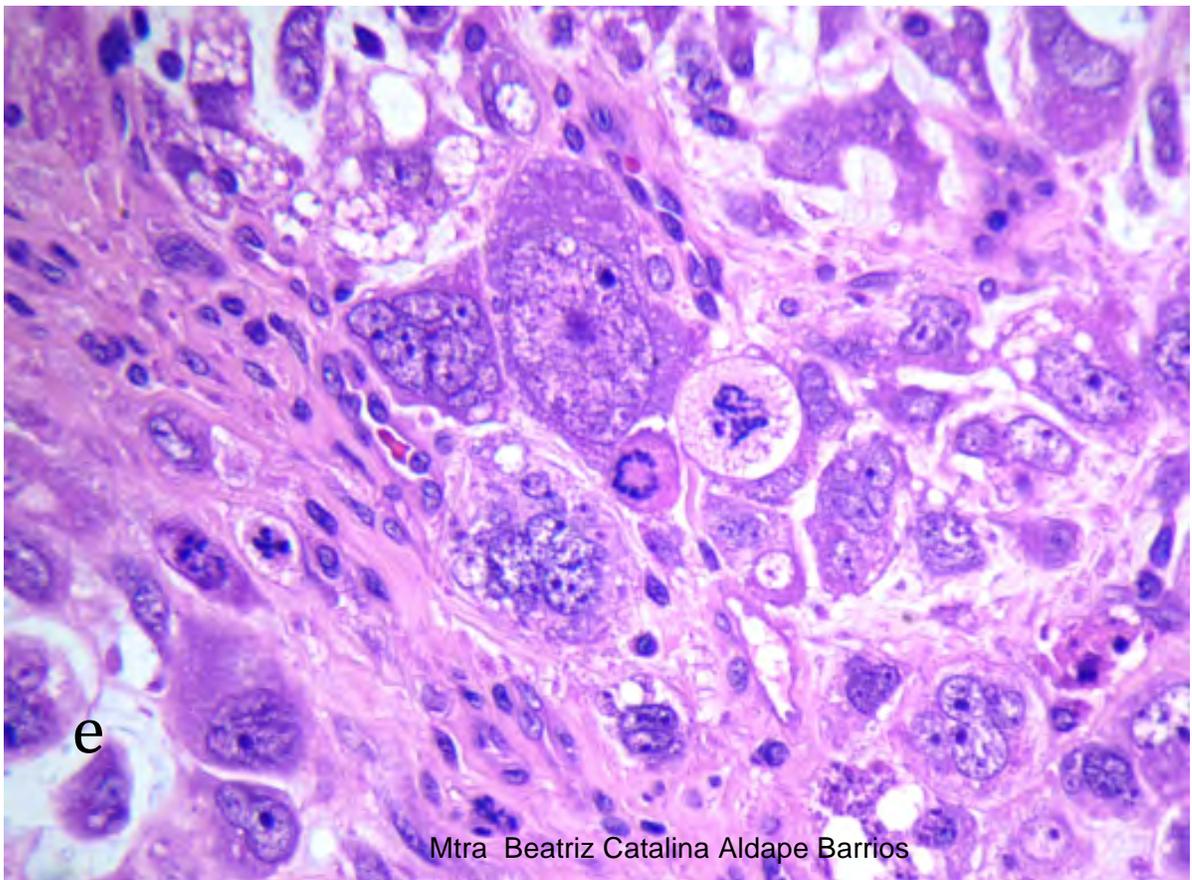
c,d) TEP, tomografía axial computarizada área mandibular y densidad radiolúcida en corte mandibular.Hospital Medica Sur.

Resultado

Cárcinoma ductal infiltrante grado 3

Resultado del estudio de inmunohistoquímica

Proliferación neoplásica integrada por células pleomórficas gigantes granulares con mitosis anormal. Inmunohistoquímico : vimentina positivo, CD 68 positivo, CEA negativo, citoqueratinas 5/6 negativo y HMB 45 negativo.



Carcinoma ductal invasivo

Los carcinomas son divididos de acuerdo con dos criterios principales : las características citoarquitecturales y el patrón de propagación.[34]

El término carcinoma ductal infiltrante se utiliza para todos los carcinomas que no pueden ser clasificados en uno de los tipos especializados.[7]

El 70% -80% de los casos se clasifican como carcinoma ductal infiltrante(CDI).Es un diagnóstico por exclusión (en su mayoría se inician no en los ductos, sino en la unidad terminal ducto-lobulillo), es decir, de aquellos casos que no pueden clasificarse en otra categoría de CM invasivo. Así se explica que la mayoría de las clasificaciones utilicen el término CDI no específico de otra manera .El 20%-30% restante lo componen los carcinomas lobulillar, medular, mucinoso (coloide), papilar, tubular e inflamatorio (caracterizados por la inflamación e induración de la mama y la piel de naranja).

La agresividad local de CM es variable. Muchas veces, estos cánceres son multicéntricos, otras veces son bilaterales (en especial, los lobulillares). En cuanto a la localización, el 49% provienen del cuadrante superior externo, el 25% de la zona retroareolar, el 18% del cuadrante inferior interno, el 8% del cuadrante inferior externo y el 3 % del cuadrante inferior interno.[3]

Cuadro clínico y diagnóstico

En un 50% de los casos, el CM se detecta en mujeres asintomáticas mediante mamografía. Cuando hay signos o síntomas , el mas frecuente es la detección de un bulto en la mama (65%-76% de los casos).Otros síntomas locales pueden ser dolor mamario, retracción cutánea o del pezón, emisión líquida sanguinolenta por

el pezón, ganglios en la axila o erosión o lesión eczematoide.

Con frecuencia, el CM metastatiza a distancia. El factor predictivo de M1 mas importante es la afección ganglionar axilar en el diagnóstico. Las metástasis pueden ser ganglionares a distancia, óseas (50% de los casos) o viscerales (las mas frecuentes, pulmonares, hepáticas y el SNC).

Variantes citoarquitecturales

Las variaciones morfológicas en el contenido del carcinoma ductal invasivo son innumerables. Algunas de ellas son lo suficientemente distintivas como para merecer el reconocimiento como tipos especiales sobre todo cuando se asocian con un comportamiento particular.

Las otras, que representan aproximadamente el 75% de los casos, son genéricamente designadas como carcinomas ductales invasivos, de lo contrario se especifica el tipo (NOS).

Carcinoma ductal invasivo clásico (NOS).Esta lesión representa la expresión prototípica de carcinoma de mama, y es el tipo de tumor implicado habitualmente en el término “carcinoma de mama” o “cáncer de mama” utilizados sin calificación adicional. El tamaño, forma consistencia y tipo de márgenes son muy variables; algunos de estos factores dependen de la cantidad relativa de células tumorales y estromales.

Macroscópicamente, el caso típico es firme y mal circunscrito, los cortes tienen sensación de resistencia arenosa, y muestran superficie de corte color amarillo grisáceo, con trabéculas irradiado a través del parénquima circundante en la grasa, lo que resulta en la configuración notoria de estrella o cangrejo, del que se origina la denominación del cáncer.

A veces, en estos filamentos se observan nódulos de conexión con otro tumor

situado a cierta distancia del tumor primario. Puede haber áreas de necrosis, hemorragia y degeneración quística, particularmente en neoplasias mas grandes. El tumor puede haber invadido la piel que lo recubre o fascia y el músculo pectoral. Estos tumores son particularmente difíciles debido a la gran cantidad de estroma .

Otros tumores están mejor delineados, más suaves, redondeados y lobulados. Éstos son diversamente designados como carcinoma circunscrito, multinodular o nudoso.

Microscópicamente, las variaciones también son abundantes. El tumor puede crecer en capas difusas, nidos bien definidos, cordones o como células individuales. La diferenciación glandular/ tubular puede estar bien desarrollada, apenas perceptible, o ausente.

Las células tumorales varían de tamaño y forma, pero por definición son mas grandes y más pleomórficas que la forma clásica de carcinoma lobular invasivo, sus núcleos y nucleólos son mas prominentes, y las figuras mitóticas son mas numerosas. Se pueden ver focos de metaplasia escamosa, metaplasia apócrina o cambios de células claras.

La cantidad estromal tiene rangos entre cero y abundante, y su aspecto de gran densidad de fibrosis celular (desmoplásico). En los casos con abundante estroma, puede ser difícil identificar las células tumorales. Las masas voluminosas de tejido elástico están presentes en aproximadamente el 90% de los casos.[34]

La calcificación puede ser detectada en aproximadamente 60% de los casos, ya sea en forma de gránulos finos o gruesos.

El infiltrado inflamatorio mononuclear de intensidad variable suele estar presente en la interfase entre el tumor y el estroma.

Ultraestructuralmente, las células tumorales representan, en mayor o menor grado, características de diferenciación glandular.

Un rasgo especialmente característico, aunque no específico para el carcinoma de mama, es la presencia intracitoplasmática. El estroma desmoplásico que acompaña el carcinoma de mama está formado por células con las características ultraestructurales de los fibroblastos y miofibroblastos.[34]

El cáncer en adultos surge mas a menudo en un entorno de inflamación crónica.

Cáncer surge como una consecuencia de mutaciones. Aunque la inflamación aguda está mas asociada con el control de patógenos, la inflamación crónica es el resultado de estímulo inflamatorio persistente. En adultos, con la edad incrementa la incidencia, los tumores que surgen después de años de inflamaciones crónicas.

Tales inflamaciones crónicas precancerosas son asociadas con un número de infecciones virus de hepatitis B, hepatitis C virus , virus de papiloma humano, y virus de Epstein-barr, infecciones bacterianas (*helicobacter pylori*), toxinas (arsénico, asbesto), ciclo hormonal de la mama, las células T reclutadas para el sitio, mediante rondas de destrucción estromal y epitelial.

Respuesta al estrés: el cáncer como células estresadas

El pronóstico de un paciente con una metástasis oral es grave con una tasa de supervivencia media de 7 meses . Las opciones de tratamiento en la mayoría de los casos incluyen la resección quirúrgica, a veces combinada con radioterapia y / o quimioterapia . Como las metástasis orales son el resultado de una enfermedad muy extendida, las opciones de tratamiento son a veces limitados a la paliación dirigida a la conservación de "calidad de vida" .

Nuevos bifosfonatos y agentes óseos orientados pueden mejorar los resultados para los pacientes con cánceres metastásicos avanzados.

La introducción de nuevas modalidades de imagen como la tomografía por emisión de positrones con la tomografía computarizada corregistradas (PET / CT) puede mejorar la detección precoz de metástasis mandíbula y mejorará la supervivencia.

El primer paso en el reconocimiento de una lesión como una metástasis es diferenciar tumores malignos primarios intraorales de los tumores metastásicos. Algunos tumores malignos intraorales primarios (especialmente los tumores malignos de la glándula salival) tienen características histológicas asemejan tumores de órganos distantes (por ejemplo: carcinoma ductal de las glándulas salivares frente a carcinoma de mama metastásico, intraoral carcinoma de células claras frente al carcinoma de células renales metastásico, intraoral carcinoma de células escamosas en comparación con metástasis de carcinoma de células escamosas de pulmón o melanoma maligno intraoral contra el melanoma maligno metastásico) .

Los tumores de partes blandas malignas rara vez se originan dentro de la cavidad oral, por lo que debe ser manejado como sospecha de tumores metastásicos.

En la presencia de un tumor maligno conocido, el objetivo del patólogo debería ser confirmar el parecido entre la oral y la metástasis del tumor primario original, en tanto histomorfología y el fenotipo inmunohistoquímico. Esto es importante ya que los pacientes con enfermedad maligna son propensos para el desarrollo de neoplasias malignas secundarias. Un tumor maligno metastásico sin un sitio primario aparente inmediato (antes de la investigación integral) se clasifican como tumores malignos de origen indefinido primaria . En muchos de estos pacientes, un sitio del tumor primario se identificará según las investigaciones histopatológico clínicos, radiológicos.

- a. Examen físico extenso (incluyendo la cabeza y el cuello, rectal y el examen pélvico) ; Sangre básico y estudio de bioquímica ; CT -scan de tórax, el abdomen y la pelvis; El antígeno prostático específico en hombres ; La mamografía en las mujeres.

- b . Estudio diagnóstico Orientado : RM de mama para las mujeres con ganglios linfáticos axilares ,tomografía por emisión de positrones

- c . Histopatológico evaluación : análisis inmunohistoquímico .

El papel de la Patología

El primer paso para el diagnóstico patológico se dirige hacia el establecimiento de un linaje celular, especialmente en los casos en los que el histomorfología no indica ningún tipo de tumor específico. Para este propósito, un panel básico de manchas inmunológicas normalmente incluiría queratinas [AE1 / AE3, CAM 5.2, y CK903 (34bE12)] y p63 para descartar de carcinoma, vimentina (sarcoma), S-100 (melanoma), y CD45 (linfoma).

Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar tinción de inmunohistoquímica, ya que por ejemplo la vimentina, que es positiva en la mayoría de los sarcomas, puede ser expresada por algunos tipos de carcinoma.

La mayoría de los tumores malignos metastásicos orales parecen ser de origen epitelial, adenocarcinoma es el más común. Los tumores no epiteliales (melanoma, sarcoma, linfoma, tumores de células germinales) deben considerarse en el diagnóstico diferencial y pueden ser diagnosticados mediante pruebas de inmunohistoquímica apropiados.

La expresión diversa y única de CK7 y CK20 en los carcinomas se ha encontrado para ser útil en el diagnóstico diferencial de algunos carcinomas. Los estudios han demostrado que los diferentes patrones de expresión de CK7 y CK20 se encuentran entre los marcadores más discriminantes en el diagnóstico diferencial entre colon metastásico y adenocarcinomas de ovario, entre tumor de células de Merkel de la piel y pequeños carcinomas de células de otros orígenes, entre pulmón, endometrio, y adenocarcinomas mamarios y adenocarcinoma de colon.

Papel del odontólogo

El diagnóstico precoz es fundamental para curar a los pacientes. Desafortunadamente, la mayoría de los carcinomas se presentan relativamente tarde, en estadios incurables y los trabajadores de la salud incluyendo dentistas, con frecuencia fallan al hacer el diagnóstico o han retrasado la derivación.

Los dentistas deben estar alertas ante la posibilidad de carcinomas aunque puedan encontrar sólo una o dos veces en toda su vida práctica. La naturaleza de una ulcera crónica, una lesión blanca o roja, de la membrana de la mucosa debe ser confirmada por biopsia. La indecisión acerca de tomar una biopsia o tratar medidas locales o antibióticos puede resultar fatales.

Cualquier paciente con una lesión premaligna de alto riesgo o sospecha de carcinoma debe ser referido de inmediato a un centro de tratamiento especializado. Una carta de referencia debidamente redactada, debe indicar el carácter urgente de la referencia y la sospecha de la naturaleza maligna de la lesión.

Aunque gran parte del tratamiento de un paciente tiene que ser realizada en el hospital, los pacientes continúan viendo a su médico tratante después del tratamiento. El odontólogo tiene una posición ideal para la prevención del cáncer oral y puede contribuir de otras maneras.

Las infecciones dentales en la boca debe ser tratados antes de iniciar el tratamiento, particularmente si este será radiación. La infecciones dentales o extracciones pueden llevar a extensas osteomielitis en el hueso irradiado debido a su pobre vascularidad.

Las extracciones deben cicatrizar lo mejor posible, antes de iniciar la radioterapia. En la práctica, los dientes con caries extensos o lesiones periapicales de los cuales no se puede garantizar su éxito por lo general se extraen debido a la necesidad de iniciar su tratamiento.[16]

Consideraciones odontológicas especiales

La respuesta del paciente a los agentes quimioterápicos, muchos de los cuales suprimen leucocitos y plaquetas, influyen en el tratamiento dental. La principal preocupación del profesional antes de proceder a un tratamiento odontológico en un paciente que está recibiendo quimioterapia es la presencia de un número adecuado de leucocitos (por la posibilidad de infección) y de plaquetas (por el sangrado). La afectación de la médula ósea, es habitualmente cíclica, con períodos en los cuales el riesgo de infección y sangrado son mínimos.

Antes de llevar a cabo un tratamiento dental en un paciente con cáncer, el odontólogo debe contactar con el médico por si necesita alguna premedicación, como por ejemplo antibióticos para prevenir bacteremias.[35]

Puesto que muchas de las medicaciones utilizadas por el profesional para tratar las molestias orales (signos y síntomas) suponen una carga adicional , el odontólogo debería avisar al médico encargado de que piensa utilizar estas medicaciones. Es muy importante la coordinación entre ambos para reducir al mínimo las complicaciones en el paciente.

Es fundamental un cuidadoso examen clínico y radiográfico, y la aplicación del tratamiento dental necesario, en caso de que esté indicado para evitar complicaciones como abscesos, enfermedad periodontal, mala higiene etc.,que podrían producirse infecciones dentales cuando el paciente está temporalmente bajo los efectos de la quimioterapia, que afectan su salud y su recuperación.

Las náuseas y vómitos complican a menudo la recuperación del paciente porque conllevan una mala higiene oral, dolor e incomodidad, malestar y depresión. A pesar de ello, es importante que los pacientes mantengan una buena higiene [35].

Guía de cuidados orales en pacientes que van a seguir un tratamiento crónico o periódico con fármacos antineoplásicos.

- Realizar un examen clínico radiográfico
- Detectar y atender procesos infecciosos como caries dental, lesiones periapicales, enfermedad periodontal, anomalías óseas
- Tratar las lesiones de la mucosa

Establecer una consulta con el médico oncólogo

Es importante conocer :

- Localización del tumor, tipo, estadio
- Pronóstico
- Medicación
- Otras enfermedades sistémicas
- Premedicaciones recomendadas
- Tratamiento anterior, futuro tratamiento

Plan de tratamiento dental

- Inmediato: eliminar los focos de infección para evitar la aparición de dolor bacteremia
- Largo plazo : conseguir una función óptima y establecer estética agradable , y prevenir infecciones

Instruir al paciente con su higiene oral

- Profilaxis pretratamiento
- Iniciación de las aplicaciones de flúor
- Colutorios (clorhexidina 0.12%)
- Instrucciones de higiene bucal. Utilizar cepillos suaves y realizar después de alimentos su limpieza bucal.
- Informar al paciente de los efectos secundarios (como la mucositis) .[35]

Limites del tratamiento

Riesgo de infección : leucopenia con cifras de leucocitos inferiores a 1.500/ ml (cuando el tratamiento es necesario proteger con antibióticos).

Riesgo de hemorragia : trombocitopenia con cifras de plaquetas inferiores a 100.000/ml (extracciones, incisiones procedimientos invasivos)

Candidiasis : Utilizar antifúngicos tópicos y sistémicos

Mucositis : Utilizar analgésicos tópicos/ sistémicos , antiinflamatorios y agentes antimicrobianos.[35]

Seis pasos de la atención paliativa

Son recomendaciones básicas para la AP de los enfermos, que se resumen:

- I. Identificar las necesidades multidimensionales
- II. Practicar un modelo de atención
- III. Elaborar un plan terapéutico multidimensional
- IV. Identificar valores y preferencias del paciente
- V. Involucrar a la familia y al cuidador principal.
- VI. Adaptar, organizar, llevar a cabo la gestión del caso, su seguimiento, la atención continuada y urgente, la coordinación de las acciones integradas.

Rutas asistenciales:

Definir en cada territorio (área programática) a los responsables del seguimiento del enfermo, las situaciones que necesitan atención compartida y los circuitos asistenciales para mantener la continuidad en la atención y las intervenciones en caso de crisis y situaciones urgentes.

El plan de intervención debe ser accesible para todos los recursos que puedan participar en la atención, mediante su adscripción a la historia clínica convencional, compartida, online o bien mediante información escrita y librada al paciente y su familia.

- La evaluación de la complejidad orienta en la toma de decisiones para la adecuación de la intervención de los recursos implicados.
- En el caso de ser necesaria la consulta o derivación a recursos especializados, es fundamental incorporar el concepto de referencia y contrarreferencia hacia y desde esos equipos más específicos.[36]

- Las destrezas de comunicación a desarrollar
- Brindar la información suficiente y comprensible para el paciente
- Verificar si el paciente ha comprendido lo que se dijo; para ello hay que preguntarle y pedirle que repita lo que entendió.
- Brindar un espacio para las preguntas y las dudas del paciente[36].

Prevención primaria y secundaria

La OMS estima que hasta el 40% de los cánceres pueden prevenirse. Por otra parte, está demostrado que el estilo de vida es el causante de más de 90% de todos los cánceres y menos de 6% de los cánceres tienen una base genética. Así la prevención (fomento de hábitos de vida saludable, políticas de contaminantes ambientales o detección precoz de casos en estadios iniciales de la enfermedad, entre otros) es hoy por hoy una de las armas más eficaces para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer.

Conforme a la historia natural de la enfermedad, se puede incidir en tres niveles de prevención del cáncer: en la fase prepatogénica antes de que aparezca la enfermedad, actuando sobre factores de riesgo asociados a su desarrollo (prevención primaria); en la fase patogénica, mediante detección precoz de la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente (prevención secundaria), y en la fase de resultados, una vez que el individuo ya ha sufrido la enfermedad, a través de diversos tratamientos (prevención terciaria) [3]

Prevención primaria: Lucha contra los factores de riesgo

Posibles factores implicados en la génesis del cáncer

Factores genéticos

Juegan un papel esencial en algunos tipos de tumores (menos del 6 %) de los cánceres tienen una base genética conocida); se ha constatado que una historia familiar precisa conlleva un riesgo cierto de aparición de un tumor. Actualmente, con las nuevas técnicas de laboratorio pueden conocerse los genes implicados y sus principales mutaciones (consejo genético) .

Radiaciones

Las radiaciones ionizantes usadas en exploraciones médicas constituyen un factor de riesgo nada desdeñable. Ante la necesidad de realizar exploraciones repetidas en un mismo paciente, vale la pena plantearse la cuestión de si tal exploración conlleva aparejado un cambio de terapéutica o no y si, por tanto, se puede evitar la exposición. Las más temidas por ser más <<invisibles>> fuera del ámbito médico y por la controversia que las acompaña, son las radiaciones electromagnéticas, algunas naturales y otras provocadas por diversas fuentes artificiales .

Las radiaciones solares, por su parte, contribuyen a un incremento alarmante de nuevos casos de cáncer cutáneo, y en concreto del melanoma. Es preciso insistir en la fotoprotección en todos los aspectos, evitar la exposición solar excesiva, sobre todo en las horas de máxima incidencia, uso de vestimenta protectora.

Un exceso de alcohol está implicado en ciertos tumores como los de esófago, cavidad bucal, faringe, laringe, páncreas, hígado colon o mama.

Por otra parte, se recomienda moderar el consumo de carnes rojas, vísceras y al parecer, la cantidad de hierro que contiene la carne roja favorece la aparición de compuestos nitrosos cancerígenos. También es importante la forma de cocinar los

alimentos ; el uso de grill o barbacoas para asar las carnes induce la formación de nitrosaminas peligrosas.

Es preferible el consumo habitual de pescado, cuyas ventajas (efecto protector de los ácidos grasos omega 3) sobrepasan a sus posibles inconvenientes (posible presencia de mercurio y otros compuestos orgánicos).

Contaminantes ambientales

Son múltiples los agentes presentes en el aire, el agua o el suelo que han demostrado ser carcinógenos . El problema reside en su concentración, puesto que su presencia resulta inevitable. Así debe huirse de una sobreexposición a gas radón, dioxinas, radiaciones ionizantes, ozono y otros.

Cáncer profesional

En el medio laboral son frecuentes las sobreexposiciones a carcinógenos muy potentes (aminiato, hidrocarburos policíclicos, cloruro de vinilo), por lo que una correcta aplicación de políticas de prevención de riesgos laborales se hace imperativa, junto a una concienciación de los trabajadores a los riesgos expuestos con el objeto de que tomen medidas de prevención adecuadas.

Sedentarismo y ejercicio físico

El sedentarismo y el consiguiente sobrepeso u obesidad se asocian a un incremento de riesgo de cáncer de colon y recto, riñón, endometrio esófago o mama en la mujer postmenopáusica principalmente. Practicar ejercicio físico de forma periódica reduciría el riesgo por su contribución a evitar el sobrepeso, con evidencias claras en la disminución de la incidencia de algunos tipos de cáncer como el de colon

Fármacos.

Actualmente, la industria farmacéutica se beneficia de un fenómeno social muy arraigado en nuestro medio: la medicación de la vida. Se trata de convertir aspectos naturales de la vida (como la menopausia fisiológica de la mujer) en <<enfermedades>> que deben tratarse. Es preciso insistir en el riesgo conocido de cánceres ginecológico (mama, ovario, endometrio) derivados del empleo prolongado de la terapia hormonal sustitutiva. Algunos fármacos, como el tamoxifeno empleado en la prevención de la recidiva de cáncer de mama, pueden estar asociados a un incremento de la incidencia de cáncer de útero .

Signos de alarma según la Sociedad Americana de Cáncer

- Modificación de hábitos intestinales o vesicales
- Úlcera cutánea que no cicatriza
- Hemorragia o secreción sin causa evidente
- Presencia de un nódulo (tumor) en la mama o en alguna otra localización
- Indigestión o dificultad para la deglución
- Tos o ronquera persistentes.[3]

Discusión

El objetivo de este caso es poner de relieve la importancia de la exploración clínica, las modalidades de tratamiento correctos y la eficacia del enfoque multidisciplinario en el manejo de un tumor metastásico de mandíbula con mal pronóstico

A pesar de poca frecuencia, los tumores metastásicos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las lesiones inflamatorias y reactivas de los maxilares.

La mayoría de los pacientes con un tumor metastásico en la cavidad oral también desarrollan metástasis en otros sitios. El tratamiento es la paliación local que alivia el dolor y podría prevenir la pérdida de la función.

En general, la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada que incluye metástasis es pobre, la mayoría de los pacientes mueren un año posterior de la detección de la metástasis ósea.

Es importante la derivación temprana, los dentistas deben estar alerta ante la posibilidad de carcinoma, el manejo de la historia clínica es sumamente importante para realizar el diagnóstico adecuado.

De acuerdo con la literatura, pulmón, bronquios, mama y riñón son las tres localizaciones más comunes para metástasis de cáncer primario.

Una razón que explica la prevalencia de metástasis orales, es la capacidad de las células cancerosas para llegar a cualquier punto del cuerpo una vez que se pasa el filtro pulmonar. Pero los mecanismos de anatomía y físicas no pueden explicar completamente la distribución de la metástasis. La formación de metástasis también depende de los gradientes moleculares por los cuales las células metastásicas se desarrollan más fácilmente en algunos tejidos que en otros.

Como se informa en la literatura, para conocimiento de los autores, no existen estudios que proporcionen la tasa de supervivencia específica para pacientes con metástasis oral.

La presentación clínica de este caso con metástasis a la mucosa oral fue un reto diagnóstico. A veces se confunden con granuloma piógeno, granuloma periférico de células gigantes o un épulis. En este caso, los síntomas no eran específicos.

Conclusiones

1) Cuando un profesional de la salud de primer nivel de atención debe atender a una persona enferma de cáncer en estadio avanzado, es importante que considere que las lesiones metastásicas son muy significativas ya que la aparición puede ser el único síntoma de una enfermedad subyacente o la primera evidencia de la difusión de un sitio primario.

La cavidad oral es una zona de fácil acceso, lo que facilita realizar una biopsia ante la sospecha de cualquier lesión, debemos considerar los exámenes orales como una rutina importantes que ayuda a la detección temprana de la recurrencia. El retraso de diagnóstico compromete el tiempo y calidad de vida del paciente. Por esta razón se debe estar informado y capacitado ante las lesiones bucales, que son la evidencia de una enfermedad de amplia difusión.

2) Las medidas previas son fundamentales para evitar o minimizar los efectos secundarios. El odontólogo tiene que conocer los efectos secundarios y el manejo adecuado del paciente.

3) Un factor importante que debemos mencionar es la educación del paciente, como el control frecuente y la cooperación con el médico tratante ; un trabajo en equipo médico.

Es importante la derivación temprana, los dentistas deben estar alerta ante la posibilidad de carcinoma, el manejo de la historia clínica es sumamente importante para realizar el diagnóstico adecuado.

A pesar de su poca frecuencia, los tumores metastásicos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las lesiones inflamatorias y reactivas de los maxilares. Estas lesiones pueden ser diagnosticadas por primera vez por el dentista de el paciente o por el cirujano maxilofacial. El diagnóstico de una lesión metastásica en la región oral es un reto tanto en reconocimiento y en la determinación del lugar de origen.

Para este caso, un diagnóstico definitivo de metástasis a distancia fue descubierto sobre la base de la toma de biopsia, aunque otros síntomas del paciente también apuntaban hacia la diseminación metastásica.

La metástasis en la cavidad bucal por lo general significa que un paciente tiene metástasis en otras partes, un régimen paliativos es a menudo la única opción.

Las lesiones metastásicas son muy significativas ya que su apariencia puede ser el único síntoma de una enfermedad maligna subyacente o la primera evidencia de la difusión de un sitio primario. Una consideración cuidadosamente de la historia del paciente y un examen físico completo también puede ayudar en la detección de un proceso metastásico. Al igual que una serie de síntomas como pérdida de peso, sudores nocturnos, o dolor de huesos pueden ayudar al médico.

En conclusión, la presente muestra se caracteriza por la ausencia relativa de síntomas específicos y muy diferente distribución de sitios metastásicos . La principal dificultad de diagnóstico es la distinción entre lesiones benignas y malignas y entre lesión primaria y la metástasis. Incluso si las metástasis orales son poco frecuentes, su valor semiológico requiere el examen histopatológico de cualquier tumor oral, y una búsqueda rigurosa de los síntomas, de preguntas verbales y examen clínico de todos los pacientes con antecedentes de cáncer.

Referencias bibliográficas:

1. Scipio, Murti, Al-Bayaty ' R. Matthews ' C. Scully, Metastasis of breast carcinoma to mandibular gingiva Oral Oncology 2001; 393±396.
2. Robbins, Patología Estructural y funcional, 8 edición, España, Mc Graw-Hill, 2008; 277±345
3. Harrison E, Wald Brand, Principios de Medicina interna, 17 edición, México Mc Graw Hill, 2008 ; 563-569
4. Stevens Alan, Texto y atlas de anatomía patológica, 2 edición, Madrid, Elsevier, 2001; 387-397
5. Lifshitz, El internista Medicina interna, 1 edición, volumen 3, México, colegio de medicina interna de México, 2008; 1800.
6. Altamirano, PET y PET/CT en oncología, 1 edición, México, Intersistemas, Sociedad mexicana de oncología , 2005 ; 110-111.
7. Cawson -Odell, Essentials of oral pathology and oral medicine, 7 edition Churchill Livingstone, Spain, 2003; 243- 253.
8. Helaman Paul Erickson, Hamao-Sakamoto Breast cancer metastasis to a mandibular extraction socket: A case report and discussion on clinical detection of metastasis to the oral cavity 2012, 126(6)
9. Todd Adelson, MDa, Robert J. DeFatta, MD, PhDa, Brett A. Miles, MD, DDSb, Steven L. Hoblitt, MDc, Yadranko Ducic Metastatic breast cancer of the oral cavity american Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery 26

(2005) 279–281.

10. Scipio ,Murti , Al-Bayaty ' R. Matthews ' C. Scully, Metastasis of breast carcinoma to mandibular gingiva Oral Oncology 2001; 393±396

11. Silvestre, Plaza,Odontología en pacientes especiales,1 edición, PUV, Valencia 2007; 231-241.

12. Reguezi, Oral Pathology, Clinical Pathological Correlations 5 edition, Saunders Elsevier, 2008.

13.Arraztoa Elustondo, La mama Diagnóstico y tratamiento, 2 edición, BuenosAires, Mediterráneo, 2004.

14. Bertran Ortega, Cáncer de Mama, 1 edición, Madrid, Editorial Trillas 2013; 25-30.

15.Wood Norman K, Diagnóstico diferencial de Lesiones orales y maxilofaciales, 5 edición, Madrid, editorial Harcourd Brace1998 ;587-589.

16.Ross Pawlina, Histología Texto y Atlas a color con Biología celular y molecular, 6 edición, Madrid, editorial Panamericana 2013; 386-350

17.Raspal Guillermo,Tumores de cabeza y cuello Atlas clínico, 2 edición, España, editorial Masson,2000;361

18.Douglas W. Morgan ,Cancer and inflammation,1 edición, USA, editorial Birkhäuser,2004.

19.Hirshberg Abraham, Berger Raanan, Metastatic tumors to the jaws and mouth, New york 2014;463–474.

20. Rosai y Ackerman, Patología quirúrgica, décima edición, volumen 2, Amolca ;1696-1073.
21. Lester D.R Thompson, Head and Neck Pathology, 1 edition, USA,editorial Elsevier, 2006; 512-514.
22. Gartner Leslie P, Texto Atlas de Histología, 3 edición, editorial McGraw Hill, 2008; 488.
23. Farreras, Rozman, Medicina Interna;17 edición, vol 1, España, editorial Elsevier 2012;1,609.
24. Silberman Jr.,MA,dds Y Kramer Alan, MD Terapéutica dental, ADA, American Dental Association, editorial Masson, pags ;487-499.
- 25 . Chimenos Küstner Eduardo,Radiología en Medicina Bucal, España, editorial Masson 2005;29
26. Crowley Leonard V., MD,Una introducción a la enfermedad humana, Correlaciones en patología y fisiopatología, 9 edición, Madrid, editorial Mc Graw Hill, 2014; 353-365
27. Kumar Vinay, Patología humana, 9 edición, España, editorial Elsevier, 2013; 709-714.
28. Sierra Guillermo, Guía clínica de la asociación española de cirugía de mama ,1 edición , España,editorial Aran, 2006;29-37.
29. Cecotti, El diagnóstico en la clínica estomatológica, editorial panamericana,Madrid,2007; 313-369.

30. Casciato Lowitz B, Cuidados paliativos en oncología clínica,4 edición, 2001;96-122.
31. Cancer, Instituto Nacional de Cáncer, Documento para profesionales de la salud, Manual de cuidados paliativos para la atención primaria de la salud.
32. Rojas Epinosa, Inmunología de memoria , 3a edición, editorial panamericana, España 2006; 406-427.
33. Hunter BT, Martin CP, Dietzen DC, Tyler LT. Angiosarcoma of the breast. Two case reports and a review of the literature. Cancer 1985;56:2099-106.
34. Van der Waal RI, Buter J, Van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. Br J Oral Maxillofac Surg 2003;41:3–6.
35. Marieange Panossian, DDS, MD,* Jacob Gady, BS,Breast Cancer Metastatic to the Mandible Misdiagnosed as Parotitis:Report of a Case.J Oral Maxillofac Surg 2009; 67:1333-1337.
36. Sunny Jaina,, Mohit Kadiana, Rohan Khandelwala, Usha Agarwalb, K.T. Bhowmika,Buccal metastasis in a case of carcinoma breast: A rare case report with review of literatureinternational Journal of Surgery Case Reports 4, 2013; 406–408.
37. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ,Intravenous Bisphosphonate Therapy may Lead to Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma, Breast, and Prostate Cancer PatientsJ Oral Maxillofac Surg 2007;65:1328-31.

38. Morris Patrick R., DDS, MD,* Steven J. Prstojevich, DDS, MD, and Peyman Hedayati, Male Breast Cancer With Maxillofacial Metastasis: Case Report, *J Oral Maxillofac Surg* 59:578-580, 2001.
39. N.K. Sahooa, N. Mohan Ranganb,* , Sunita Kakkarc, Priya Jeyarajd, Sudarshan Bhata, Masticator space metastasis from a male breast carcinoma: A case report *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 25 ,2013; 160–163.
40. Adelson Robert Todd, MDa, DeFatta Robert J, MD, PhDa, Brett A. Miles, MD, DDSb, Steven L. Hoblitt, MDc, Yadranko Ducic, Metastatic breast cancer of the oral cavity *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 26 ,2005; 279–281.
41. Khalili Maryam, DDS, Mahboobi Nima, and Shams Jalaeddin, MD Metastatic Breast Carcinoma Initially Diagnosed as Pulpal/ Periapical Disease: A Case Report (*J Endod* 2010;36:922– 925).
42. Hirshberg Abraham, Shnaiderman-Shapiro Anna, Ilana Kaplan, Rannan Berger, Metastatic tumours to the oral cavity – Pathogenesis and analysis of 673 cases *Oral Oncology* (2008) 44, 743–752.
43. R. I. F. van der Waal, J. Buter, I. van der Waal Oral metastases: report of 24 cases *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2003) 41, 3–6.
44. Murillo, Judith MD, Bagan, Jose V. PhD, MD, y Hens Elena, MD, z M. Diaz, Jose MD, x and Leopoldo Manuel, MDk, Tumors Metastasizing to the Oral Cavity: A Study of 16 Cases, Elsevier Inc on behalf of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons *J Oral Maxillofac Surg* 71:1545-1551, 2013.

45.Fig 1 Hirshberg Abraham, Berger Raanan, Metastatic tumors to the jaws and mouth,New york 2014;463–474.

46.Fig 2 Hirshberg Abraham, Berger Raanan, Metastatic tumors to the jaws and mouth,New york 2014;463–474.