



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE 20 AÑOS DE
C.O.C.E. EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA,
MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL DE LA D.E.P. e I.,
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNAM.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JUAN ALEJANDRO ÁVILA CORTÉS

TUTORA: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO

ASESOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA



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.

Le agradezco especialmente a mi Tutora, Mtra. Adriana Molotla Fragoso, por su paciencia y apoyo continuo a lo largo de este proyecto.

A mis hermanos Haydée, Sergio y Mildred, por todos estos años conmigo.

A mis profesores, Jesús Díaz de León, Teresa Meléndez, Héctor Ortega, Fátima Ríos, Beatriz Aldape y Midori Kawakami por impulsarme y motivarme en esta profesión.

A mi familia, Martha, Isaac, Silvia, Alejandra, Juan, Nora, Javier, Luis, Estela, Aarón, Pavel y Uriel.

A Erick Aguilar, Sonia Rosas, Pamela Candelas, Mariana Viveros, Miriam Rodríguez, Paolo Ruíz, Gerardo Rojo, Miguel Ornelas, Luis Nava, Itayetzi Mendoza, Edgar Cervantes, Úrsula Matías, León Astudillo, Daniel Navarro, Katia Herrera, Sergio Cerón, Carlos Vanegas y Yesika Salazar por su amistad, apoyo y por ser tantas veces un ejemplo a seguir.

Dedicado a mis padres María y Armando por estar presentes siempre y a todo aquel que este trabajo le sea de utilidad.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	5
II. ANTECEDENTES	6
III. MARCO TEÓRICO	12
3.1 DEFINICIÓN	12
3.2 ETIOLOGÍA	13
3.2.1 Tabaquismo	13
3.2.2 Alcoholismo	14
3.2.3 Alcohol y tabaco	16
3.2.4 Betel	16
3.2.5 Agentes infecciosos	18
3.2.6 Inmunosupresión	19
3.2.7 Dieta y nutrición	19
3.2.8 Mate	19
3.2.9 Estatus socioeconómico	20
3.3 PATOGENIA	21
3.3.1 Susceptibilidad	23
3.3.2 Carcinogénesis	24
3.3.3 Oncogenes	25
3.3.4 Mutaciones mitocondriales	26
3.3.5 Genes de reparación de ADN	27
3.3.6 Otros genes	27
3.3.7 (COX)-2 inducible	27
3.3.8 Procarcinógenos exógenos	28
3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	32
3.4.1 Ubicación	34
3.4.2 Tamaño	37
3.4.3 Forma	37

3.4.4 Fases iniciales	38
3.4.5 Etapas avanzadas	42
3.4.6 Presentaciones menos comunes	43
3.4.7 Sintomatología	43
3.4.8 Herramientas de diagnóstico	44
3.5 HISTOPATOLOGÍA	46
3.5.1 Características generales	46
3.5.2 Clasificación	48
3.5.3 Variantes histológicas	50
3.6 TRATAMIENTO	54
3.6.1 Escisión/resección quirúrgica	54
3.6.2 Radioterapia	56
3.6.3 Quimioterapia citotóxica sistémica	57
3.6.4 Bloqueo del Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial	58
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	59
V. JUSTIFICACIÓN	60
VI. OBJETIVOS	61
VII. METODOLOGÍA	62
7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	62
7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	63
7.3 VARIABLES DE ESTUDIO	63
VIII. RESULTADOS	64
IX. DISCUSIÓN	70
X. CONCLUSIONES	72
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

I. INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), representa la neoplásica maligna con mayor prevalencia a nivel mundial que afecta la cavidad bucal, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública. Se describe como una enfermedad de etiología multifactorial, normalmente asociada al consumo excesivo de tabaco, alcohol, betel, exposición a ciertos agentes patógenos y, sobre todo, un estímulo constante a lo largo de un tiempo considerable.

A pesar de la relativa facilidad en cuanto a la accesibilidad que representa la exploración clínica de la cavidad oral, permitiendo así una detección oportuna de COCE; la falta de información y educación sobre la salud bucal y las entidades patológicas que se pueden desarrollar en ella, por parte de los pacientes y en muchas ocasiones también del clínico o facultativo médico; dificulta este hallazgo. Añadiendo que éste suele presentarse entre la población que carece atención médica odontológica eficiente o que su situación socioeconómica o geográfica dificulta el acceso a la información y atención profesional pertinente.

Este estudio pretende dar una visión de la prevalencia de esta enfermedad a lo largo de un periodo de 20 años con el objetivo de aportar datos acerca de las tendencias epidemiológicas cambiantes del COCE.

II. ANTECEDENTES

El cáncer forma parte de la historia evolutiva de la humanidad desde sus inicios, y es gracias a la paleontología que se ha podido encontrar tejido neoplásico en restos humanos antiguos, como fue en momias egipcias y peruanas de más de 3500 años de antigüedad. ¹

La posible descripción más temprana, aunque muy vaga, de esta patología la hallamos en el papiro egipcio de Smith-Ebers de aproximadamente el año 1600 a.C, en donde se describen tratamientos paliativos para este padecimiento de etiología por demás desconocida, mas no por eso ausente entre las personas de la época, ya que se han reportado hasta el año 2006 la presencia de al menos 39 tumores en diferentes esqueletos egipcios de ese periodo.

En la Grecia clásica podemos apreciar un enfoque más racional sobre el cáncer como enfermedad, gracias al Corpus hipocrático (Hipócrates 460-370 a.C.), con 11 secciones sobre patogenia y tratamiento del cáncer. Hipócrates es también el primero en introducir la palabra “karkinos” (carcinos-cangrejo) para referirse a esta enfermedad por el modo en como el describe que invade los tejidos. Describe al padecimiento como “una hinchazón o ulceración que no sana y un tumor maligno que no cicatriza”. También nombra como “scirrhos” a los tumores de consistencia dura, comenzando así una comprensión naturalista de la patología, realizando exámenes físicos y considerando al cáncer como una enfermedad sistémica e incurable, pues no se realizaban cirugías o alguna otra clase de tratamientos fuera de los paliativos.

Más tarde en Roma, Galeno (129-199 d.C), es el primero en usar la palabra “cáncer” (del latín “cancrum”) y también el término “carcinoma” para describir tumores de apariencia carnosa. Galeno realiza ya durante esta época la extirpación quirúrgica de tumores como tratamiento.

Durante la edad media el retroceso cultural vuelve a dar una naturaleza sobrenatural a la enfermedad, Guy de Chauliac (1300-1370), cirujano francés, es quien nos da una definición concreta para la época; “un tumor duro, redondo, veteado, oscuro, de crecimiento rápido, inquieto, cálido y doloroso”.

En los siglos XVII y XVIII René Descartes (1596-1690) y Henry François le Dran (1685-1770), proponen la teoría linfática donde argumentan que ciertos cánceres tienen un origen localizado y se propagan vía linfática a otros tejidos, recomendando también la extirpación de estos nódulos linfáticos.

Durante el siglo XVIII se logra relacionar al cáncer con ciertos estilos de vida y ocupaciones. En 1761, John Hill (1714-1775), observa que los usuarios de tabaco inhalado son propensos a padecer cáncer nasal. Fumar tabaco era raro antes del 1700, por consecuencia la incidencia de cáncer de cavidad oral era probablemente más baja. Es también en esta época cuando se crea el primer hospital dedicado a tratar el cáncer, “La Lutte Contre Le Cancer” establecido en Rheims Francia. En 1773, la Academia de Lyon, premia la tesis doctoral de Bernard Peyrilhe (1735–1804) "Qu'est-ce que le cancer" (¿Qué es el cáncer?). La primer investigación para explorar sistemáticamente las causas, la naturaleza, los patrones de crecimiento y el tratamiento del cáncer.^{1, 2, 3}

En 1858, Virchow publica su texto “Die Cellula Pathologie” en el que describe los detalles microscópicos del cáncer, estableciendo al análisis histológico como medio de diagnóstico. La primer publicación reportada sobre una

remoción de cáncer de lengua viene del profesor Machetti de Padua en 1664.³

Durante el siglo XIX, comienza a volverse más evidente la presencia de cáncer en la cavidad oral como una enfermedad con identidad propia, aunque aún permanece eclipsado dentro de la generalidad del cáncer. En 1870, Theodor Billroth operó a 45 pacientes con cáncer de lengua reportando 10 casos de pacientes “curados”. Sir Henry T. Butlin, en 1885 observa la aparición de metástasis en el cuello de los pacientes a los que anteriormente se les habían extirpado neoplasias en la lengua. También menciona la importancia de remover la rama ganglionar relacionada a la zona afectada con cáncer, pues observa la aparición de recidivas en los pacientes a los que no se les realiza la extirpación de estas ramas ganglionares.⁴

En el siglo XX los avances tecnológicos permiten profundizar en la investigación, tratamiento y diagnóstico sobre el cáncer, además de que comienzan a ser efectivas las clasificaciones de los diferentes tipos de esta enfermedad y se vuelve más específico el estudio sobre el cáncer de cavidad oral. Durante este siglo también se estableció el potencial carcinogénico de las radiaciones ionizantes, solares, ultravioletas, algunos productos industriales y de consumo humano (como el tabaco). A partir de la segunda mitad del siglo XX, es cuando la medicina oncológica muestra un crecimiento en cuanto a recopilación de datos, estandarización de tratamientos, métodos de diagnóstico, etc.¹

En la década de los 60's la Unidad de Cáncer de la OMS realizó algunas investigaciones sobre los tumores que afectan a la cavidad bucal. Con el objetivo de aclarar la definición histopatológica y la clasificación de los tumores, se estableció un Centro Internacional de Referencia en Agra, India, para los tumores orofaríngeos, pues ya se reconoce esta área geográfica por su alta incidencia de cáncer oral.⁵

El primer estudio sobre el cáncer de orofaringe que se llevó a cabo en el sudeste asiático se inició en 1963, a partir del cual se publicaron informes sobre series de casos de cáncer en los que la tasa de tumores orofaríngeos era entre el 30-40%, una proporción considerablemente superior a la observada en los países occidentales, donde las cifras rondaban del 5 al 10%. Investigadores de la OMS en 1963, en Nueva Delhi, concluyó que había evidencia sugestiva de que los hábitos de masticación de betel estaban relacionados con el crecimiento posterior de un tumor en la orofaringe.⁵

En 1985, bajo el auspicio de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se reconoce la relación causal entre el consumo de tabaco y el cáncer de cavidad oral, orofaringe y otros sitios anatómicos.⁶

Es en 1940 cuando se inicia en México la campaña de “Lucha Contra el Cáncer” que incluía la creación de un registro estadístico y se inaugura la Escuela de Citología del Instituto Nacional de Cancerología en 1950, aunque no fue posible realizar un registro estadístico de cáncer eficiente debido a la falta de organización y poco presupuesto.

En 1975 se crea en el Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Registro de Patología Neoplásica, el cual detiene sus actividades al desaparecer al Departamento de Investigación en Salud Pública del mismo hospital.

En 1982 se crea el Registro Nacional de Cáncer (RNC) dentro de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, y se hace una prueba piloto en cuatro hospitales de la ciudad de México para el modo de recolección de datos (tarjeta de registro de cáncer), con la participación de directores, oncólogos, patólogos, epidemiólogos y expertos en computación, de las diferentes instituciones del sector salud.

En 1983 participan 34 unidades médicas del sector público y privado en la colección de datos, posteriormente en 1988 se introduce un sistema computarizado. Ese mismo año el RNC se expande a los estados de Jalisco y Nuevo León, con la intención de hacerlo al resto de la república.

En 1989 participan 56 unidades médicas en recabar los datos de cáncer: 18 del IMSS, 12 de la SSA, 7 del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), 13 hospitales privados y 6 de otras instituciones.

El sistema mediante una tarjeta de registro de los casos funcionó hasta 1992, y en el año de 1994 se estableció el Convenio Institucional de Concentración de Acciones para el establecimiento del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) que reemplazaría al RNC. En 1994 se firma un convenio interinstitucional de concentración de acciones para el establecimiento del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.

Durante estos años también se realizan registros de datos respecto al cáncer en nuestro país, la primera en 1959, posteriormente se iniciaron dos estudios más; uno retrospectivo basado en la información reunida y codificada en tarjetas del Hospital de Oncología, en donde se analizaron 33,318 casos y otro prolectivo en el que se reunieron datos de 4,000 pacientes.

Otros estudios más en:

- 1983, con 16,235 casos nuevos de cáncer; 1984 con 16,377. ⁷
- 1987, se muestra la incidencia del cáncer oral respecto a otras neoplasias en cinco hospitales docentes del IMSS en la Ciudad de México durante el año de 1983, en el cual se reportaron 6,074 casos nuevos de cáncer, de los cuales el cáncer oral representó entre el 1.7 y 1.9% del total de casos. ⁸
- 1997, se publica un análisis del registro hospitalario del Instituto Nacional de Cancerología de México referente al periodo entre 1985 y

1994, donde hallamos una incidencia del 4.6 y el 1.3% de cáncer oral (excluyendo tumores malignos de glándulas salivales) en hombres y mujeres respectivamente. ⁹

- 1989, las neoplasias de la cavidad oral representaron el 15° lugar para varones y el 19° para mujeres, de los cuales su incidencia predominó en el sexo masculino en un 63.5%, a diferencia del sexo femenino con un 36.5%; la edad promedio de aparición correspondió a 60 años; la lengua móvil fue el sitio más frecuente (75%), seguida de la base de la lengua (6%). ¹⁰
- 2008, otro estudio incluyó todas las muertes registradas por la Junta General de Información de Salud del Ministerio de Salud (SS) entre los años 1979-2003 asociadas a COCE, reportándose durante dicho periodo 15,576 muertes, 10,462 (67%) en hombres y 5,087 (33%) en mujeres (27 casos sin género especificado). El promedio anual de casos fue de 623, con 418 casos por año en hombres y 203 en mujeres donde más del 50% de las personas tenían más de 60 años. ¹¹
- 2013, nos da una perspectiva sobre la prevalencia del COCE específicamente, durante los años 1990-2008 en el Hospital General de la Ciudad de México, periodo durante el cual se diagnosticaron 531 pacientes con COCE, de los cuales el 58.4% eran de sexo masculino y 41.6% del sexo femenino con una edad media de 62.5 ± 14.9 en un rango de 16 a 98 años. 44.7% de los casos correspondían al área de la lengua. ¹²

III. MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICIÓN

El Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) es una neoplasia maligna con una diferenciación escamosa surgida del epitelio de la mucosa.¹³ Específicamente, los subsitios anatómicos orales involucrados incluyen la mucosa bucal, la cresta alveolar, la encía, el triángulo retromolar, los dos tercios anteriores de la lengua (anterior a las papilas circunvaladas), el piso de la boca y el paladar duro, representando más del 95% de todos los cánceres orales.¹⁴

3.2 ETIOLOGÍA

El COCE es en gran medida una enfermedad autoinducida y está relacionada con la acumulación de cambios genéticos y la duración de la exposición a diversos factores de riesgo.^{15, 16}

3.2.1 Tabaquismo

El tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica perteneciente al grupo de las adicciones, causada por la nicotina, su principal componente activo, la cual como tal no es cancerígena pero sí altamente adictiva. Está también relacionado con un gran número de enfermedades y defunciones asociadas a sus efectos nocivos sobre el organismo.¹⁷

En todo el mundo el 25% de los cánceres orales son atribuibles a su consumo (fumado o masticado) con aproximadamente 1 billón de hombres y 250 millones de mujeres como consumidores y en México, durante el año 2000, se estimó que más de 40,000 defunciones anuales estuvieron asociadas al consumo del tabaco. Fumar de modo habitual aumenta hasta en 6 veces el riesgo de padecer un cáncer de cavidad oral en comparación con un no fumador, aunque solo entre el 10% y el 15% de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón, y una proporción aún menor se diagnostica con COCE.^{17, 18, 19, 20}

Los diferentes modos de consumo de tabaco están implicados de diferente forma cada uno, se ha demostrado que el riesgo no es tan alto entre los fumadores crónicos del sexo masculino de cigarrillos con filtro.²¹

Se considera que el 30% de los cánceres pueden prevenirse a partir de un cambio de hábitos y el abandono del tabaquismo. Aunque se ha reportado que puede llevar de 10 a 20 años en alcanzar un estado de riesgo bajo

equiparable al de los no usuarios. Lo que sugiere que el tabaquismo afecta principalmente a una etapa tardía en el proceso de carcinogénesis.^{6, 14, 19, 22}

El tabaco, sea con humo y sin humo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de COCE, aproximadamente 20 veces mayor en los fumadores de más de 20 años de consumo con una fuerte relación dosis-respuesta respecto a la cantidad de cigarrillos consumidos (más de 20 cigarrillos al día), sugiriendo un riesgo menor en la forma de consumo sin humo. La carcinogenicidad de la masticación de tabaco también es evidente y depende, al igual que las demás formas de consumo, de la dosis y el tiempo.^{18, 23}

El efecto carcinogénico del consumo de cigarrillos se debe principalmente a la mutagenicidad de varios productos químicos en el humo. Hay más de 60 carcinógenos presentes en el humo del cigarrillo y se han identificado al menos 16 en el tabaco sin quemar. Siendo las más importantes las nitrosaminas específicas del tabaco, como 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y N-nitrosornicotina (NNN), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), como el benzo[a]pireno, y aminas aromáticas. Existen otros productos que se utilizan para adicionar sabor y olor al cigarrillo que al quemarse generan benzopirenos, todos ellos cancerígenos, incluido también los saborizantes mentolados. Además, el papel del cigarrillo está compuesto de celulosa y bisulfito de potasio, los cuales también son cancerígenos.^{12, 19, 24}

3.2.2 Alcoholismo

Del total de los casos de cáncer oral a nivel mundial, del 7 a 19% son atribuibles al consumo excesivo de alcohol y está relacionado con la aparición de cáncer en 27 sitios anatómicos diferentes. En 2002, 19,000 millones de adultos de todo el mundo (mayormente hombres) eran

consumidores de alcohol con una ingesta promedio de 13 g de etanol puro al día. Esto ocurre con mayor frecuencia en países de Europa oriental, Rusia y en menor grado en África, América del sur y Asia. Ciertas poblaciones con una actividad deficiente de la enzima aldehído deshidrogenasa, presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer.^{18, 25}

El consumo regular de alcohol se asocia con un mayor riesgo de cáncer oral, dicha asociación es dependiente de la dosis. Un consumo diario de 50 g (4 y 5 bebidas) al día aumenta de 2 a 3 veces el riesgo a desarrollar cáncer. El cese del consumo de alcohol por 5 años se ha asociado a una reducción de alrededor del 15% del riesgo de presentar cáncer oral.

El principal ingrediente activo en las bebidas alcohólicas es el etanol producido por la fermentación de carbohidratos por las levaduras.¹⁸ Al ser ingerido, el etanol se oxida a acetaldehído, un carcinógeno sospechoso, por la alcohol deshidrogenasa (ADH), y el acetaldehído se degrada a acetato (no carcinogénico) por aldehído deshidrogenasa (ALDH).^{14, 18, 23}

Las bebidas alcohólicas son un grupo heterogéneo de bebidas, con número, tipo y concentración variables de componentes. Los componentes comunes son:

- Etanol
- Agua.
- El dióxido de carbono
- Minerales (principalmente potasio, fosfatos y sodio)
- Aminoácidos
- Ácidos orgánicos e inorgánicos
- Polifenoles
- Carbohidratos (principalmente azúcar y pectina)
- Vitaminas
- Aceites etéreos
- Bases volátiles
- Terpenos
- Aldehídos
- Ésteres

Por lo tanto, el etanol no sería el único constituyente de las bebidas alcohólicas, consumiéndose a la par un gran número de sustancias variadas cuyos efectos e interacciones son desconocidos en su mayoría.¹⁸

3.2.3 Alcohol y tabaco

Existe un riesgo multiplicado mayor para COCE en personas que consumen alcohol y tabaco a la par. Fumar aumenta la carga de acetaldehído después del consumo de alcohol, y el consumo de alcohol aumenta la activación de los pro-carcinógenos presentes en el tabaco debido al aumento de la activación metabólica, por el citocromo P450- 2E1 inducido dependiente del sistema de biotransformación microsomal en la mucosa y el hígado, de este modo, el consumo de tabaco y de alcohol se combinan siendo causantes de aproximadamente tres cuartas partes de todos los cánceres orales y faríngeos, aumentando entonces, de forma exponencial, hasta en más de 35 veces el riesgo de desarrollar cáncer oral entre los bebedores de alcohol y consumidores de tabaco u otros productos como el betel, sobre todo entre quienes consumen dos o más paquetes de cigarrillos y más de cuatro bebidas alcohólicas por día.^{18, 22, 23}

Se plantea que los fumadores y los alcohólicos tienen 3 veces más probabilidades de padecer cáncer bucal que los que no son consumidores. Sin embargo, existe cierta incertidumbre sobre la carcinogenicidad de las bebidas alcohólicas por sí solas, ya que los alcohólicos no consumidores de tabaco, no muestran un aumento significativo del riesgo de cáncer oral, independientemente de la duración y la frecuencia de su consumo.^{18, 19}

3.2.4 Betel

Existe también una relación en el desarrollo de COCE con el uso de betel (nuez de areca), que es consumido por aproximadamente 600–1200 millones

de personas, siendo la cuarta sustancia psicoactiva más consumida después de la nicotina, el etanol, la cafeína y la marihuana. ^{18, 23}

El uso de Betel Quid ha sido clasificado como carcinógeno oral en humanos por la IARC, con evidencia de una relación dosis-respuesta. Ninguno de los mecanismos de acción propuestos y las sustancias carcinogénicas responsables han sido comprobados. El consumo de esta sustancia es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres y es generalizada entre los adolescentes. ¹⁸

- Hojas de betel,
- Nuez (semilla con o sin cáscara) de Areca
- Cal (óxido de calcio)
- Cal apagada (hidróxido de calcio)
- Catechu (extracto de Acacia catechucon)

Estos actúan para mantener el ingrediente activo en su forma libre o alcalina, lo que le permite ingresar al torrente sanguíneo a través de la absorción sublingual; ingredientes de varios sabores, como especias y a veces tabaco también se incluyen en su consumo. ¹⁵

El propósito principal de la masticación de betel es extraer los alcaloides, un agonista colinérgico natural similar a la nicotina, junto con cantidades pequeñas de otros alcaloides relacionados como la arecaidina, guvacolina y guvacina. Estos interactúan preferentemente con los receptores muscarínicos, afectan las funciones del sistema nervioso a través de la acetilcolina, produciendo la estimulación de las glándulas salival, lagrimal, gástrica, pancreática e intestinal y las células mucosas del tracto respiratorio, incrementando el tono muscular y el movimiento muscular liso en todo el cuerpo, disminuyendo la frecuencia cardíaca y contracción pupilar e induciendo un estado de euforia. Aunque la arecolina es levemente tóxica,

puede promover trastornos psiquiátricos e inducir dependencia entre los grandes masticadores.¹⁵

3.2.5 Agentes infecciosos

Las especies de *Candida* causan infecciones fúngicas comunes en la cavidad oral. Estos patógenos oportunistas pueden colonizar, invadir e inducir lesiones en cualquier parte de la cavidad oral. *C. albicans* es la especie predominante aislada en premalignidad y carcinoma.²⁶

La atrofia epitelial se considera una de las características clave de COCE. La disminución de la apertura bucal aunado a *Candida* puede predisponer aún más a la mucosa para la transformación maligna a través del proceso de nitrosación. La *Candida* puede no ser un factor etiológico en la transformación maligna en pacientes con cáncer de orofaringe.²⁶

Han sido fuertemente implicados en el desarrollo de COCE algunos virus como el virus del herpes humano (principalmente el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del papiloma humano (VPH) y el virus del herpes simple.²⁶

No se ha demostrado que el VHS sea la causa directa del cáncer oral, aunque varios estudios muestran que los pacientes con cáncer oral tienen títulos elevados de anticuerpos séricos al VHS. El VEB causa leucoplasia vellosa oral y enfermedad linfoproliferativa en pacientes inmunodeprimidos. La relación causal aún no está clara. El grupo de la familia del VPH son los más comunes implicados en la carcinogénesis oral. Son epiteliotrópicos, especialmente para los epitelios escamosos. Causan lesiones proliferativas benignas como papilomas, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck). Ciertos tipos de VPH, denominados tipos de alto riesgo

están asociados con cáncer de orofarínge y lesiones orales premalignas. (Tipos 16, 18, 31, 33, 35 y 39).²⁶

3.2.6 Inmunosupresión

Se ha reportado que el uso prolongado de agentes inmunosupresores (azatioprina) durante el tratamiento de los trastornos inflamatorios del intestino (enfermedad de Crohn) también puede aumentar el riesgo de cáncer de lengua.¹⁵

3.2.7 Dieta y nutrición

Del 30 a 40% de casos de COCE son atribuibles a dietas y estilos de vida no saludables. Una dieta deficiente en productos vegetales, está relacionada con cáncer oral. También se ha relacionado a un alto consumo de carne y productos cárnicos procesados. Se ha observado una reducción aproximada del 50% en el riesgo de cáncer oral entre las personas que consumen una cantidad diaria adecuada de frutas y verduras frescas.^{15, 18}

Los mecanismos de acción y los roles relativos de varios micronutrientes no están completamente claros. Se ha postulado que los alimentos de origen vegetal contienen sustancias con propiedades antioxidantes y anticancerígenas, (vitaminas A, C y E, carotenoides, flavonoides, fitoesteroles, folatos y fibras) estos componentes podrían desempeñar un papel esencial para contrarrestar los efectos perjudiciales de otras sustancias. Aunque, es probable que dicha actividad pueda estar sobreestimada. Las personas que tienen un alto riesgo de cáncer oral, generalmente tienden a consumir pocas cantidades de frutas y verduras, haciendo sospechosa la asociación entre una baja ingesta de frutas/verduras y un mayor riesgo de cáncer oral, pudiendo no estar directamente relacionada debido a la exposición simultánea a otros carcinógenos.¹⁸

3.2.8 Mate

El mate es una infusión de la yerba *Ilex paraguariensis*, la cual es cultivada en toda América del Sur, donde normalmente se bebe muy caliente a través de una paja de metal. Aún no está completamente dilucidado el papel del mate como factor de alto riesgo, sin embargo, existen múltiples estudios asociados a su consumo. La alta temperatura de esta bebida podría actuar como un cofactor al causar irritación crónica en la mucosa oral expuesta.²³

3.2.9 Estatus socioeconómico

El cáncer oral se observa con más frecuencia en personas de grupos socioeconómicos más bajos y en personas que viven en áreas desfavorecidas. Se pensó que una mayor prevalencia de tabaquismo, consumo de alcohol y mala alimentación en estos grupos explicaba esta distribución desigual, sin embargo, un estado socioeconómico más bajo es un factor de riesgo importante para el cáncer oral independientemente de las conductas de estilo de vida, debido al acceso limitado a la atención médica, dental y falta de educación para la prevención.²³

3.3 PATOGENIA

La célula origen del COCE es el queratinocito del epitelio oral, en el que las mutaciones del ADN pueden ser espontáneas, produciendo oncogenes con ganancia de función dominante y genes supresores de tumores con pérdida de función. Pero, son los mutágenos quienes aumentan esta tasa de mutación en el ADN afectando e implicando cambios hasta en más de 100 genes por múltiples eventos genéticos, epigenéticos y metabólicos.^{23, 27, 29}

La adquisición progresiva de un fenotipo maligno por el queratinocito adquiere una serie de cambios genéticos a una célula premaligna o potencialmente maligna, caracterizada por la capacidad de proliferar de manera incontrolada, pudiendo provocar cáncer, caracterizada por invasión a través de la membrana basal epitelial y metástasis eventuales.^{23, 28}

Esta desregulación celular incluye:

- Interrupción en la señalización celular.²⁹
- Alteración del control del crecimiento celular (a través de proteínas transcritas).
 - Limitación de la señalización de crecimiento normal por los oncogenes.
 - Estimulación autócrina de crecimiento de las células tumorales.
 - Interrupción del mecanismo homeostático por la independencia de señales exógenas.
 - Los receptores de la superficie celular son objetivos de desregulación.

- Sobreexpresión de receptores que permite que la célula neoplásica se vuelva hipersensible a los niveles ambientales de factores de crecimiento que normalmente no activan la proliferación.²⁷
- Alteración de los mecanismos para reparar el daño celular y apoptosis celular.
- Función deteriorada o mejorada de ciertos genes o sus productos.²⁹

Estrategias moleculares comunes para lograr la autonomía por la alteración de:

- Señales de crecimiento extracelular.
- Transductores transcelulares de esas señales.
- Circuitos intracelulares que traducen esas señales en acción.²⁷

La señalización independiente del ligando también se puede lograr a través de la alteración estructural de los receptores.

- Intensidad a las señales anticrecimiento.
- Evasión de apoptosis celular.
- Invasión y metástasis a tejidos.
- Angiogénesis sostenida.
- Potencial replicativo ilimitado.²⁷

Dando lugar a fenotipos precursores histológicamente distintos que albergan alteraciones genéticas específicas. La acumulación de tales cambios genéticos, acumulados por un plazo de tiempo considerable, es lo que parece

conducir, en algunos casos, a la desregulación celular en la medida en que el crecimiento se vuelve autónomo y se desarrollan mecanismos invasivos, lo que conduce al desarrollo de carcinoma.^{20, 29}

Hasta el 18% de las lesiones leucoplásicas pueden progresar a COCE, mientras que la eritroplasia tiene un potencial mucho mayor de malignidad, con aproximadamente el 90% presentando una displasia severa, carcinoma in situ o invasivo. La tasa de transformación de la displasia al cáncer corresponde al 36.4% entre las lesiones eritroplásicas.²⁰

3.3.1 Susceptibilidad

Algunos pacientes parecen ser susceptibles al desarrollo de neoplasia malignas debido a un factor hereditario que afecta su capacidad o incapacidad para metabolizar carcinógenos o pro-carcinógenos. Otros tienen una deficiencia en la capacidad para reparar el daño del ADN que sigue a la exposición a los agentes mencionados.²⁹

Los defectos inmunes adquiridos en donde la función desordenada de los genes que controlan el destino de las células dañadas cromosómicamente, el ciclo celular, los mecanismos de reparación del ADN y de protección, se dan en:²⁹

- Genes supresores de tumores (GST).
- Genes involucrados en la señalización celular (oncogenes).
- Acortamiento de los cromosomas (telomerasas).
- Variación genética en las enzimas metabolizadoras de xenobióticos (XME).
- Polimorfismos de un solo nucleótido (PSN).^{23, 29}

La respuesta de un individuo a la exposición de carcinógenos se ve entonces modificada, influyendo de forma crucial en el metabolismo de estas

sustancias, lo cual aunado a factores de riesgo aditivos como el consumo de tabaco y alcohol, aumentan aún más la susceptibilidad a desarrollar cáncer oral.^{20, 23, 29}

3.3.2 Carcinogénesis

La iniciación y progresión del cáncer de cabeza y cuello es un proceso complejo de múltiples etapas que conlleva una adquisición progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas.²⁰ Figura 1.

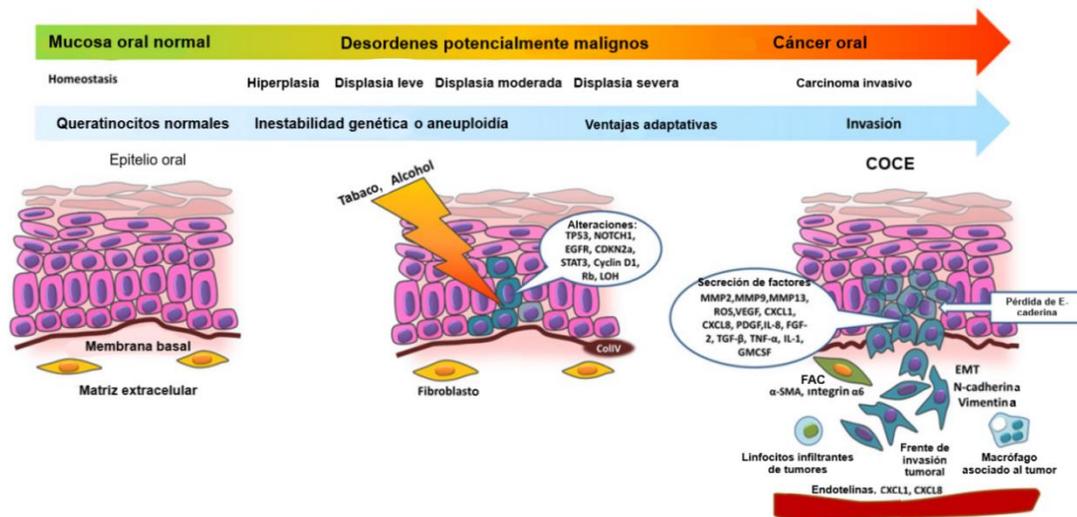


Figura 1 Esquema del proceso para el desarrollo de COCE.³⁰

En un modelo temprano de carcinogénesis de cabeza y cuello encontramos:

- Aumento progresivo en el número de alteraciones genéticas adquiridas desde la hiperplasia escamosa hasta la displasia gradual y en el carcinoma invasivo.
- Acúmulo progresivo de alteraciones genéticas que sigue vagamente un orden secuencial.

- Pérdida y ganancia cromosómica que se dirigen preferentemente a componentes críticos de vías genéticas clave que regulan el crecimiento celular, la motilidad y las interacciones estromales.
- Daño genético que a menudo precede a cambios microscópicos.²⁰

El ciclo celular se ve perturbado particularmente por varios oncogenes y su sobreexpresión o sobreactividad (amplificación), lo que impulsará la proliferación celular.²³

La base genética detrás del cáncer es la sobreexpresión de los oncogenes y/o el silenciamiento de los GST, siendo los más importantes:

- p16, componente más específico de la ruta del retinoblastoma, actúa como un punto de intervención en el control del crecimiento mediante la inhibición de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6. Su inactivación puede ocurrir por cualquier combinación de hipermetilación del promotor, mutación genética y pérdida de heterocigosidad. Un 80% pérdida en la región cromosómica 9p21 (donde reside p16).^{20, 23}
- p53, que repara una célula potencialmente maligna o la destruye por apoptosis, protege contra la formación de tumores al prevenir la acumulación de células con daño en el ADN, induciendo una pérdida de función en la mayoría de las neoplasias malignas. 50% de los COCE demuestran pérdida cromosómica en 17p, sitio donde reside el gen. La ausencia de silenciamiento de TP53 y p16 INK4A apunta a la presencia de mecanismos alternativos de TP53 y la interrupción de la ruta del retinoblastoma.^{20, 23, 31}

Los mecanismos de protección incluyen GST y protectores hepáticos, debido a su capacidad para metabolizar los carcinógenos. Las enzimas

metabolizadoras de carcinógenos varían de persona a persona sobre una base genética. También hay una serie completa de enzimas reparadoras de ADN, que pueden reparar las mutaciones igualmente con diferencias genéticas entre individuos.²³

3.3.3 Oncogenes

La sobreexpresión de los oncogenes (genes que promueven el crecimiento, la supervivencia y la diseminación de las células) puede conducir al desarrollo del cáncer. La identificación de la sobreexpresión del oncogén no es fácil. El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), parece estar sobreexpresado en la mayoría de los casos de COCE.

- $\Delta Np63-\alpha$ también se sobreexpresa y puede inhibir a p73 pudiendo causar la acumulación de beta-catenina, un factor de transcripción que puede desempeñar un papel en la adhesión celular y en la vía de señalización Wnt.
- Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son una familia de genes que pueden estar implicados en la adhesión, proliferación y migración celular. También pueden actuar como oncogenes relacionados con el crecimiento infiltrativo y la afectación de los ganglios linfáticos.
- 11q13, probablemente influye en el dominio de la muerte asociado a FAS (Receptor de muerte de la superficie celular) al igual que con los GST.

El rango de oncogenes que se identifica es bastante amplio, y los mecanismos por los cuales actúan parecen complejos.²³

3.3.4 Mutaciones mitocondriales

Su papel en la carcinogénesis, posiblemente se da a través de la acumulación de succinato (parte del ciclo del ácido tricarbóxico), que inhibe la degradación

del factor inducible por hipoxia (HIF) -1alfa, un factor angiogénico activado por la hipoxia tumoral.

El factor derivado de células estromales (SDF-1) y el receptor de quimiocinas (motivo C-X-C) (CXCR4) pueden estar involucrados en la invasión y metástasis a través de factores angiogénicos como los factores de crecimiento endotelial vascular (FCEV).²³

3.3.5 Genes de reparación de ADN

Las enzimas de reparación por escisión de nucleótidos xeroderma pigmentosum grupo de complementación A (XPA [A23G]), XPC (Ala499Val) y XPD (Asp312Asn) parecen predecir el riesgo de desarrollar trastornos orales potencialmente malignos. Las interacciones de varios de estos SNP pueden aumentar el riesgo de trastornos orales potencialmente malignos y COCE.²³

3.3.6 Otros genes

3.3.6.1 Genes Homeobox (HOX)

La sobreexpresión del gen HOX se ha asociado con carcinogénesis, incluidas las neoplasias de cabeza y cuello. HOXB7 es un regulador crítico del desarrollo, que controla la proliferación y la supervivencia de las células progenitoras. En el COCE, HOXB7 está sobreexpresado y asociado con un mal pronóstico.

Los polimorfismos que afectan la expresión génica de citoquinas como las interleucinas IL - 4, - 6, - 8, - 10, así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) parecen estar fuertemente asociados con un mayor riesgo de COCE. Los PSN en los genes del receptor de TNF- α y TNF (TNFR) pueden afectar su expresión y pueden ser un determinante potencial de la susceptibilidad al COCE relacionado con el tabaco: TNF- α -308G/A puede estar relacionado con la susceptibilidad, mientras que los PSN que involucran -609TT TNFR1 y 1690 C / T TNFR2 puede ser un protector.^{23, 31}

3.3.7 (COX) -2 inducible

Se sobreexpresa en trastornos orales potencialmente malignos y cáncer oral, y los SNP en el gen COX-2 pueden modificar el riesgo de desarrollar COCE, donde los polimorfismos COX - 2-765G> C: alelo COX - 2-765C vs -765G / G pueden ser protectores.²³

3.3.8 Procarcinógenos exógenos

Alcohol

El acetaldehído es responsable del efecto carcinogénico oral del etanol, debido a sus múltiples efectos mutagénicos en el ADN. El acetaldehído se acumula en la mucosa oral con la consiguiente producción de aductos de ADN. Otros componentes menores, como las nitrosaminas, la acrilamida, los polifenoles oxidados se clasifican como probables como carcinógenos para los humanos.¹⁸

Tabaco

El humo del tabaco induce una serie de mutaciones, aberraciones cromosómicas, intercambios de cromatina hermana, roturas de cadenas de ADN y aductos de ADN oxidativo.³²

- El monóxido de carbono aumenta la metoxihemoglobina, disminuyendo la capacidad celular de regeneración.¹⁹
- La nicotina afecta a la circulación periférica, causa vasoconstricción gingival, disminuye el aporte nutricional debilitando la capacidad de cicatrización de este tejido.¹⁹
- Supresión del sistema inmune, por reducción de la quimiotaxis y fagocitosis por parte de los leucocitos.¹⁹

- Frecuencia de micronúcleos constantemente elevada en las células de la mucosa bucal exfoliada de los fumadores de tabaco (biomarcador putativo).³²
- Las nitrosaminas producen compuestos de radicales libres que se sabe que causan la fragmentación del ADN. NNK, NNN y PAH son causantes de aductos de ADN.¹⁸
- Epóxido de benzo pirenodiol (BPDE), metabolito tóxico que ejerce un efecto mutagénico principalmente al unirse irreversiblemente al ADN, formando aductos de BPDE-ADN o por oxidación del ADN.²⁰
- Alteración en la absorción sistémica o el metabolismo del folato induciendo la reducción de los cofactores necesarios para la síntesis, reparación y metilación eficaces del ADN, causando diversas aberraciones genéticas y epigenéticas en células, como la falta de incorporación genómica de uracilo y p53 específica, y la presencia de micronúcleos celulares.³²

Sin embargo, con niveles similares de exposición a carcinógenos del tabaco, sólo algunos individuos desarrollan cáncer oral, lo que sugiere un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer ejercido por factores genéticos a lo largo de un periodo de tiempo considerable.¹⁸ Figura 2.

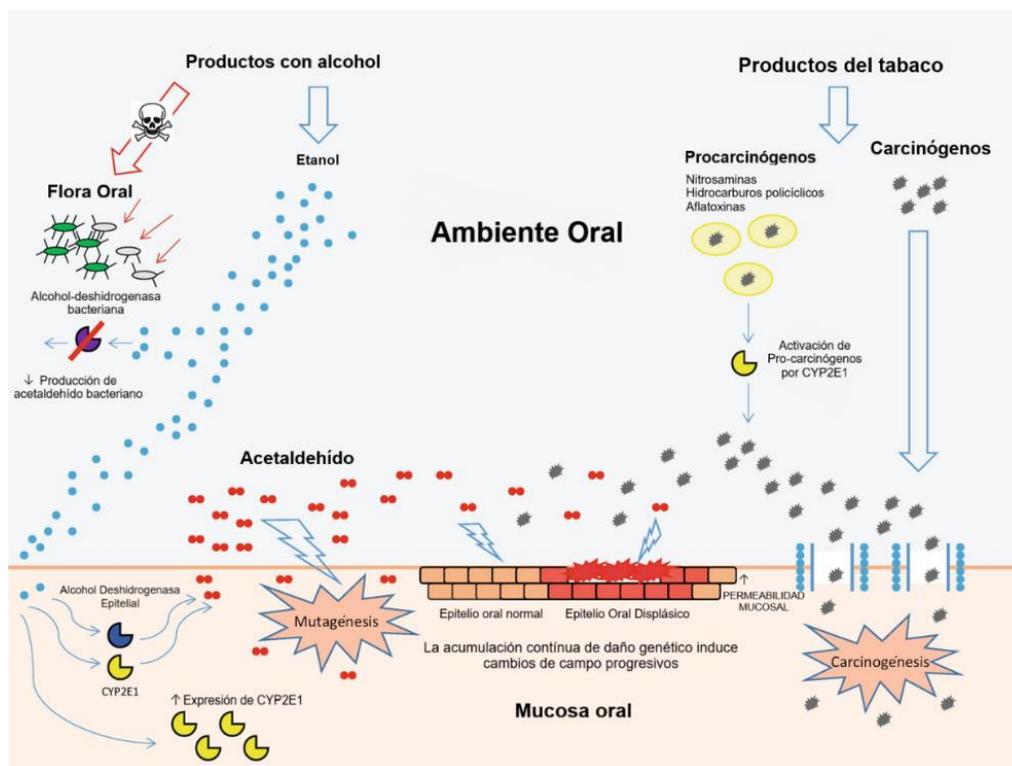


Figura 2 Modelo hipotético de vías que conducen a la carcinogénesis de la mucosa oral después del consumo de tabaco y alcohol. ³³

Betel

La Arecolina, principio activo del betel:

- Bloquea los GTS p14, p15 y p16 por hipermetilación.
- Inhibe el GST p53.
- Reprime la reparación del ADN y desencadena las respuestas al daño del ADN en las células epiteliales humanas.
- La arecolina, arecaidina, guvacina y guvacina estimulan a los fibroblastos para que produzcan colágeno.
- Estimula la síntesis del FC del tejido conectivo a través de especies reactivas de oxígeno y la vía NF-kappa B, JNK y p38 MAPK.

La nitrosación endógena produce nitrosaminas potencialmente cancerígenas, como el 3-metilnitrosopropionitrilo. Se generan especies reactivas de oxígeno en la cavidad oral debido a la autooxidación de los polifenoles contenidos en la nuez de areca y aumentado por el pH alcalino de la cal apagada. ^{18, 23, 34}

Infecciones virales.

Debido a su naturaleza latente o crónica suelen ser responsables de inducir la transformación maligna al interferir con la maquinaria del ciclo celular del huésped. Estos genes virales y productos genéticos pueden afectar el crecimiento y la proliferación celular. Ciertos genes virales son protooncogenes que se convierten en oncogenes cuando se insertan en el ADN del huésped y, en última instancia, producen una transformación maligna.

El papel del VPH en el desarrollo del cáncer es que sus genes y productos genéticos pueden alterar la maquinaria del ciclo celular. El VPH codifica dos oncoproteínas principales, (E6 y E7) que se unen y destruyen los genes supresores de tumores p53 y Rb, respectivamente, interrumpiendo así el ciclo celular con la pérdida de control sobre la replicación del ADN, la reparación del ADN y la apoptosis. El HPV se ha detectado en COCE, displasia y otras lesiones benignas.

El posible papel del VHS en la carcinogénesis se ha propuesto como el aumento de la activación, amplificación y sobreexpresión de oncogenes preexistentes como c-myc y c-erb-B -1.²⁶

3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El examen rutinario de la cavidad oral y sus componentes, junto con la palpación y exploración extraoral, resulta ser un método eficiente para la detección del cáncer oral, más aún con la ayuda de complementos que facilitan su diagnóstico (azul de toluidina, luz blanca difusa, quimioluminiscencia o pérdida de autofluorescencia tisular). Sin embargo, la experiencia forma parte importante al momento de sospechar o aseverar respecto a la naturaleza de una lesión, por lo que es importante el conocimiento de parámetros en cuanto a las características físicas del cáncer oral en todas sus etapas, recordando que siempre es necesario establecer un diagnóstico definitivo mediante una biopsia y un examen histopatológico, ya que las características clínicas por sí solas son insuficientes.

Se ha encontrado que las lesiones potencialmente malignas son menos conocidas que las neoplasias malignas propiamente. El tamaño y apariencia de estas lesiones influye en su reconocimiento, pues tiende a dificultarse en las etapas más tempranas, en comparación con neoplasias tardías que presentan otros signos y síntomas mucho más evidentes.^{35, 36}

El COCE puede presentarse en varias formas; como leucoplasia, leucoplasia verrugosa, eritroleucoplasia o eritroplasia. Figura 3. Pudiendo evolucionar hasta convertirse en una úlcera de aspecto necrótico con bordes irregulares elevados en relieve, o en una masa exofítica de base amplia con una superficie que puede ser verrugosa, con apariencia de guijarros o relativamente lisa pudiendo presentar sangrado tras sufrir traumatismos o infecciones secundarias acompañadas de dolor.³⁸ Figura 4.



Figura 3 Eritroplasia en la unión del paladar duro y blando.³³



Figura 4 Candidiasis hiperplásica crónica en la comisura bucal.³³

Algunas lesiones mostrarán una combinación de rasgos rojos y blancos, denominados *eritroleucoplasia*, *leucoplasia moteada* o *eritroplasia moteada*. Debido a que estas lesiones de la mucosa blanca y/o roja tienen un mayor riesgo de convertirse o ya albergan un carcinoma invasivo, se consideran “trastornos potencialmente malignos”.³⁸ Figura 5.



Figura 5 Leucoplasia que afecta a múltiples sitios, incluida la mucosa bucal derecha (a) e izquierda (b), el piso de la boca (c) y la lengua lateral (d).³³

3.4.1 Ubicación

Aunque el COCE puede aparecer en cualquier lugar de la cavidad oral, hay ciertas áreas en las que se encuentra con mayor frecuencia, los rasgos clínicos pueden variar de acuerdo con la zona intraoral afectada. Los lugares más comunes son:

- Lengua, entre el 40 - 50% (1er y 2o tercio anterior 27%) donde las superficies laterales y ventrales son las más afectadas. Figura 6.



Figura 6 Úlcera en borde lateral de la lengua con diagnóstico de COCE. ³³

Es rara su localización en el área dorsal. Suele presentarse como un área roja dispersa con nódulos o úlceras dolorosas. ^{19, 36, 38, 39} Figura 7.



Figura 7 COCE exofítico en la cara dorsal de la lengua. ^{F.D.}

- Piso de la boca 30 - 33% (principalmente en los países occidentales). normalmente se presenta como un área roja con úlceras pequeñas o lesiones papilares.^{19, 36, 38} Figura 8.



Figura 8 Eritroleucoplasia que afecta a la mucosa alveolar lingual mandibular en una mujer fumadora de 80 años, correspondiente a COCE.³³

- Paladar 10-12% (Asociado a tabaquismo inverso).^{14, 39} Figura 9.



Figura 9 Úlcera en paladar duro de borde mal delimitada de borde eritematosos.³³

- Proceso alveolar 12% crecimiento ulceroproliferativo, más común en la mandíbula que en el maxilar. Los tumores del reborde alveolar se asocian a la pérdida de dientes con dolor y sangrado durante el cepillado.^{14, 19, 39} Figura 10.



Figura 10 COCE que afecta a la cresta alveolar posterior. ³³

- Mucosa bucal 3%. Es mucho mayor en países donde el consumo del betel es común. ^{38, 39} Figura 11.



Figura 11 COCE de la mucosa bucal izquierda que se presenta como una lesión ulcerada indurada. ³³

3.4.2 Tamaño

Las lesiones de COCE tienen un tamaño variable y pueden ir desde unos pocos milímetros (normalmente asintomáticas) hasta varios centímetros en los casos más avanzados (tabla 1).³⁶

Tabla 1 Incidencia respecto al tamaño de la lesión.

Tamaño de la lesión	Incidencia (%)
<2 cm	29%
2 cm	17%
2 - 4 cm	46%
>4 cm	18%

En estudios retrospectivos de pacientes con COCE en estadios I y II encontraron que el diámetro promedio de la lesión era 2.6 cm.³⁶

3.4.3 Forma

El COCE puede presentar formas variables dependiendo de las etapas iniciales: úlcera plana y de bordes evertidos, mancha eritematosa, mancha blanca, nodular, exofítica o infiltrante y excavada.¹⁹

Hay descritas tres formas de presentación:

- Crecimiento exofítico: crecimiento hacia fuera y dura a la palpación.
- Crecimiento endofítico: crecimiento hacia adentro, una úlcera típica de las neoplasias.
- Mixto: en el de crecimiento mixto se unen las características de las dos anteriores.¹⁹ Figura 12.



Figura 12 COCE que se presenta como un crecimiento exofítico no papilar en la mucosa bucal.³³

3.4.4 Fases iniciales

La presentación clínica de estas lesiones malignas tempranas suele ser en forma de una lesión eritroleucoplásica que consiste en áreas rojas o rojas y blancas bien delimitadas con una ligera aspereza. La consistencia de los tejidos blandos se torna más dura a la palpación ("induración"). Suele ser poco común la presencia de dolor.³⁷ Figura 13.



Figura 13 Eritroleucoplasia en borde lateral de la lengua.³⁸

Leucoplasia

Se ha definido como un parche blanco o placa que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como cualquier otra enfermedad (excluyendo la candidiasis pseudomembranosa, el liquen plano, la queratosis de la bolsa de tabaco, la estomatitis por nicotina, la leucoplasia pilosa oral, etc.).¹⁹

El riesgo de displasia epitelial o de carcinoma es mayor para las leucoplasias en los bordes laterales de la lengua y el piso de la boca. Figura 14. Figura 15. En comparación con los de otros sitios orales, con una tasa de transformación maligna del 8-18%, en especial las de aspecto clínico no homogéneo y tamaño superior a 2 cm en pacientes de edad avanzada y/o sexo femenino.³⁸ Figura 16. Figura 17.



Figura 14 Leucoplasia difusa en el borde lateral de la lengua mostró hiperqueratosis con displasia epitelial leve.³³



Figura 15 Leucoplasia discreta en el piso de boca mostró hiperqueratosis con displasia epitelial severa.³³



Figura 16. Leucoplasia papilar en el trígono retromolar y paladar blando.³³



Figura 17 Leucoplasia homogénea en la mucosa bucal.³³

Leucoplasia verrucosa proliferativa

Tiende a exhibir lesiones multifocales con un crecimiento lento e implacable, aunque es inusual, a menudo ocurre en pacientes sin factores de riesgo tradicionales para COCE. Su reconocimiento en las primeras etapas es difícil, y el diagnóstico a menudo requiere una correlación clínico-patológica retrospectiva. Las lesiones tempranas parecen similares a la leucoplasia convencional, sin embargo, con el tiempo, la tiende a volverse multifocal, con el desarrollo de una superficie rugosa y verrugosa. Figura 18. Eventualmente, las lesiones pueden transformarse en carcinoma verrugoso (asociado con tabaquismo crónico) o COCE convencional. La recurrencia después de la escisión es común.³⁸ Figura 19.



Figura 18 Leucoplasia verrucosa proliferativa en la encía mandibular anterior.³⁸

Figura 19. Carcinoma verrugoso surgido de una leucoplasia verrucosa proliferativa. Tumor exofítico papilar de la mucosa bucal / labial anterior de un paciente con lesiones orales multifocales.³⁸

Eritroplasia

Se define como un parche rojo aterciopelado bien delimitado, sin tener características de otra enfermedad definible, aparece más frecuentemente en el piso de boca, superficie ventral y lateral de la lengua, paladar blando y mucosa del carrillo. Suele asociarse a una úlcera indurada, con bordes irregulares y elevados, superficie rugosa y granular (eritroplasia moteada),

pueden existir zonas de queratinización y generalmente están presentes zonas con sangrado.^{14, 19} Figura 20.

A esta lesión se le debe prestar especial atención pues casi todas las eritroplasias verdaderas mostrarán evidencia de displasia de alto grado, carcinoma in situ o invasivo. Suele ser asintomática, aunque pueden asociarse con ardor o sensibilidad. El tratamiento, que depende del estadio en que se encuentre la lesión, puede ser desde excisión quirúrgica o cirugía radical y tratamiento antineoplásico.^{19, 38}



Figura 20 Eritroplasia con superficie moteada en la mucosa bucal posterior izquierda. La biopsia reportó COCE invasivo.³⁸

Algunos casos de COCE aparecen como úlceras sin cambio de mucosa blanca o roja adyacente. A medida que se produce la invasión, la superficie de la mucosa suele mostrar un aspecto cada vez más irregular, granular y ulcerado. El crecimiento continuo puede resultar en una masa exofítica o endofítica con un borde elevado y enrollado. El dolor o la sensibilidad a menudo aumentan, pudiendo no ocurrir hasta más adelante en el curso de la enfermedad (figura 21).³⁸



Figura 21. COCE en forma de una ulceración necrótica profunda en el borde lateral izquierdo de la lengua.

3.4.5 Etapas avanzadas

Las características clásicas de un COCE incluyen úlceras, nódulos, induración de bordes y fijación a los tejidos subyacentes.³⁸ Figura 22.

Los COCEs extremadamente desarrollados presentan extensas áreas de necrosis y extensión a estructuras como el hueso, el músculo y la piel. En los estadios finales los pacientes pueden presentar fístulas orocutáneas y generar anemia severa. Las lesiones grandes pueden interferir con el habla normal, la masticación o la deglución.^{19,37} Figura 23.



Figura 22 Úlcera indurada en la lengua lateral posterior izquierda que se extiende al área ventral.³³



Figura 23 Ulceración masiva e induración de la lengua, piso de la boca y cresta alveolar edéntula.³³

3.4.6 Presentaciones menos comunes

La presencia de parestesia o entumecimiento de la barbilla pueden ser manifestaciones de COCE. También se puede manifestar con una cicatrización lenta después de una extracción dental o, a veces, como un aumento de volumen con vasos sanguíneos anormales, disfagia o pérdida de peso.³⁶

Los casos avanzados suelen presentar metástasis en cadenas ganglionares cervicales, que se observa como un agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales, clínicamente indurados y fijos a planos profundos. En ocasiones (alrededor del 5%), se detecta un agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales en ausencia de un tumor primario evidente, cuando el sitio probable para el primario (en orden de predilección) es la base de la lengua, la amígdala o la nasofaringe.³⁶ Figura 24. F.D.



Figura 24 Presencia de agrandamiento de ganglio en el área cervical, secundario a un COCE en cavidad oral.

3.4.7 Sintomatología

Los pacientes con un desarrollo incipiente de cáncer oral u orofaríngeo normalmente no presentan síntomas o presentan un síntoma indefinido.

En estadios de cáncer oral avanzado localizado, se presentan una variedad de síntomas dependiendo del sitio afectado y la magnitud del daño, como pueden ser: otalgia, halitosis, afasia, trismus, disfagia, odinofagia, hemorragias, pérdida de peso e hinchazón del cuello.¹⁹

En lesiones avanzadas y más grandes, los síntomas pueden variar desde una leve molestia hasta un dolor intenso, especialmente en la lengua. Otros síntomas incluyen también otalgia, sangrado, movilidad dental, disnea, afasia, disfagia y problemas con el uso de prótesis, trismus y parestesia.³⁶

En el caso del COCE en lengua, el movimiento de la lengua contra los dientes provoca mayor incomodidad. Su localización en la mucosa bucal solo muestra dolor intenso en estadios avanzados.³⁶

En ocasiones, los pacientes pueden presentar linfadenopatía cervical sin ningún otro síntoma. En las etapas terminales, los pacientes pueden desarrollar fístulas extraorales, hemorragias, anemia grave y caquexia.³⁶

3.4.8 Herramientas de diagnóstico

Recientemente se han desarrollado métodos de visualización para la detección del cáncer oral para ayudar en la identificación temprana de lesiones precancerosas y cancerosas. Basándose en los cambios en la absorción de luz entre las lesiones de alto riesgo y la mucosa normal.²⁰

El VELscope® (que detecta la pérdida de fluorescencia en lesiones orales visibles y no visibles de alto riesgo mediante la aplicación de fluorescencia directa) y ViziLite®. (Luz quimioluminiscente difusa de color blanco azulado) con una sensibilidad del 97 a 98% y la especificidad de 94 a 100%, una sensibilidad del 100% y la especificidad de 0 a 14% respectivamente.²⁰

Figura 25.

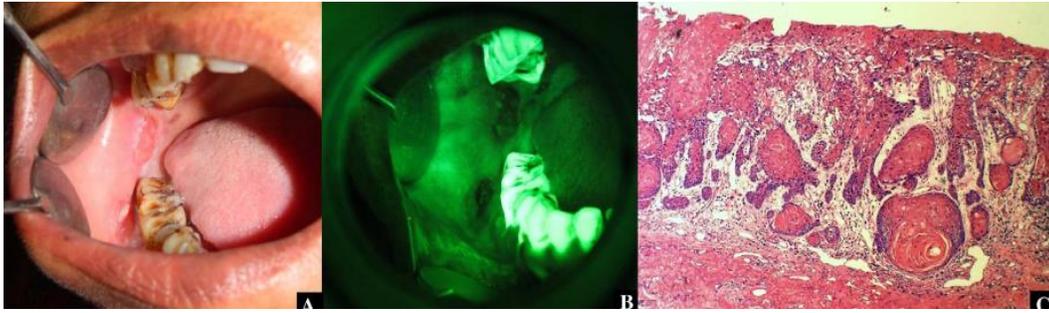


Figura 25 (A) Exploración oral convencional que muestra una lesión ulcerativa eritematosa en la mucosa y el vestíbulo bucales derechos; (B) examen VELscope que muestra FVL; (C) lesión diagnosticada histopatológicamente como COCE.⁴⁰

Sin embargo, varios estudios han informado que el uso de ViziLite® o VELscope® no fue beneficioso en la identificación de displasia o cáncer.

Se necesitan más ensayos aleatorios para confirmar su utilidad.²⁰

3.5 HISTOPATOLOGÍA

El carcinoma de células escamosas es una neoplasia de células fusiformes pleomórficas, que se origina como una displasia epitelial y comparte el mismo rango de características y variantes de los carcinomas de otros sitios anatómicos. ^{31, 41, 42}

3.5.1 Características generales

- Islotes y cordones de células epiteliales escamosas displásicas en la superficie epitelial.
- 60% de las células tumorales suelen ser positivas a inmunohistoquímica de la citoqueratina (pancitoqueratinas MNF116 o AE1/3).
- Presenta diversos grados de pleomorfismo celular y nuclear.
- Las células lesionadas muestran abundante citoplasma eosinofílico.
- Núcleos grandes y redondos (hipercromáticos).
- Mayor relación del núcleo respecto al citoplasma.
- Presencia de perlas de queratina (un foco redondo de células queratinizadas en capas concéntricas). Figura 26.
- Queratinización de células individuales.
- Variaciones considerables relacionadas con número de mitosis.
- Degradación de la membrana basal subepitelial (MB).
- Proliferación dentro del tejido conectivo.
- No se adherirse a la superficie del epitelio.
- Destrucción local.

- Respuesta fuerte de las células inmunitarias o inflamatorias.
- Puede haber necrosis.
- Inducción a una fibrosis densa (desmoplasia o cambio de la mucosa).
- Extensión profunda a otros tejidos subyacentes en forma de pequeños nidos de células hiper cromáticas e iniciar metástasis. Figura 27. Figura 28.
- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).^{31, 41, 42, 43}

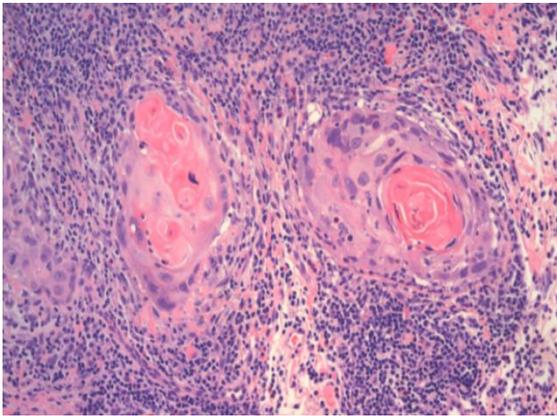


Figura 26 COCE bien diferenciado con queratinización prominente, formación de perlas de queratina y marcada respuesta linfocítica.⁴⁴

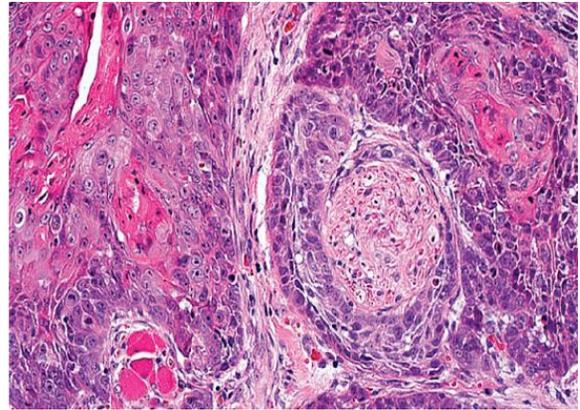


Figura 27 Invasión del espacio perineural.⁴¹

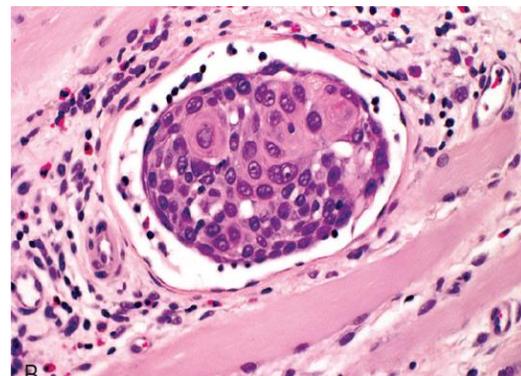


Figura 28 Permeación vascular.⁴¹

La capacidad de metastásica está directamente asociada con el grado diferencial de las células tumorales, similar a la de la arquitectura del tejido neoplásico y el epitelio normal.³¹

Un mismo tumor puede estar compuesto de una sola variante o una mezcla del carcinoma convencional y otras variantes.⁴²

3.5.2 Clasificación

La clasificación de Broders, se base según el grado de diferenciación o maduración de la población de células neoplásicas, así como de su queratinización, por lo que podemos distinguir tres variantes:

Grado I

- Bien diferenciado (75-100% de las células están diferenciadas).
- Tendencia a invadir en islas grandes.
- Caracterizado por nidos, cordones e islas de células grandes con citoplasma rosado.
- Numerosas perlas epiteliales prominentes (figura 29).
- Importante queratinización celular con puentes intercelulares prominentes.
- Núcleos redondos.
- Menos de 2 mitosis por campo observado con gran aumento.
- Mitosis típicas.
- Escasas células gigantes multinucleadas. pleomorfismo celular y nuclear muy reducido. ^{13, 19, 41, 45}

Es lo suficientemente maduro como para parecerse mucho a su tejido de origen a menudo crece a un ritmo ligeramente más lento y hace metástasis más tarde (figura 30). ⁴¹

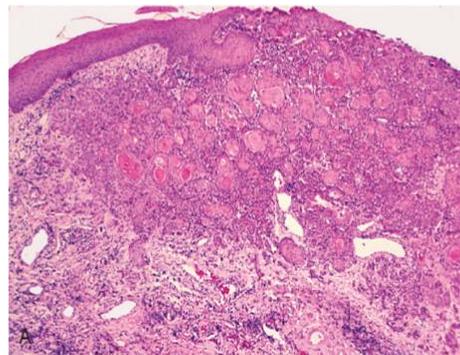
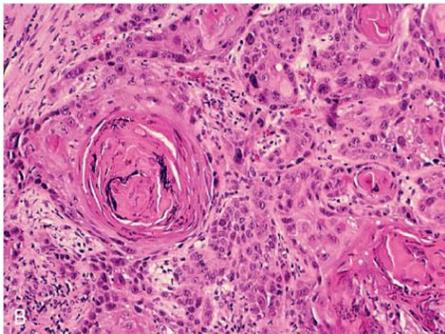


Figura 29 Microfotografía de formación de perlas de queratina en un COCE bien diferenciado.

Figura 30 Microfotografía de COCE bien diferenciado.

Grado II:

Es el grado prototípico, la mayoría de los COCE corresponden a esta clasificación. Figura 31.

- Moderadamente diferenciado (50-75% de las células están diferenciadas).
- Presencia de perlas epiteliales escasas e incluso ausentes (figura 32).
- Queratinización celular y puentes intercelulares aparentes.
- De 2 a 4 mitosis por campo observado con gran aumento.
- Mitosis atípicas.
- Moderado pleomorfismo de células y núcleos.
- Escasas células gigantes multinucleadas. ^{13, 19, 28, 45}

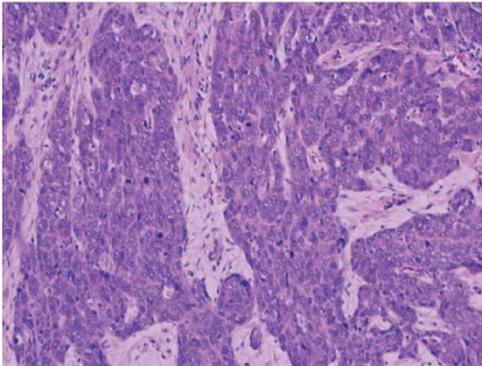


Figura 31 COCE moderadamente diferenciado. ⁴¹

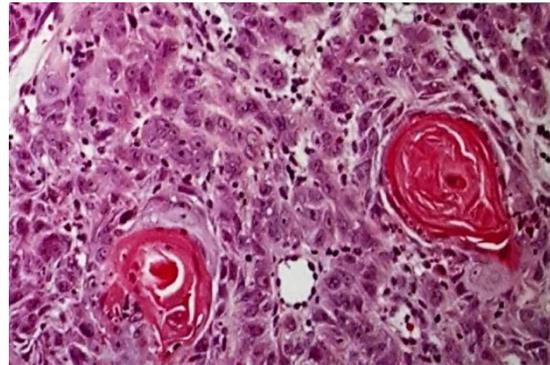


Figura 32 COCE moderadamente diferenciado que muestra la formación de perlas de queratina.

Grado III:

Mal diferenciado (25-50% de las células están diferenciadas). Figura 33.

- Muy pocas perlas epiteliales.
- Queratinización celular prácticamente inexistente.
- Ausencia de puentes intercelulares.

- Más de 4 mitosis por campo observado con gran aumento.
- Frecuentes mitosis atípicas.
- Pleomorfismo celular y nuclear muy pronunciado.
- Frecuentes células gigantes multinucleadas. ^{19 45} Figura 34.

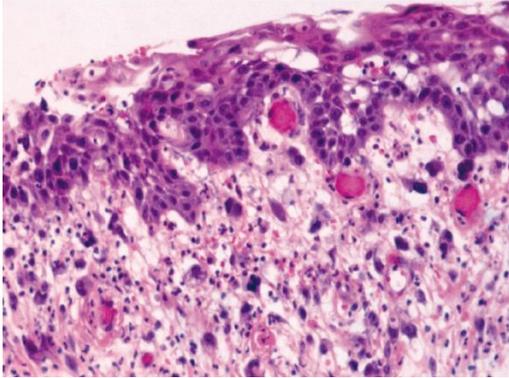


Figura 33 COCE poco diferenciado.⁴¹

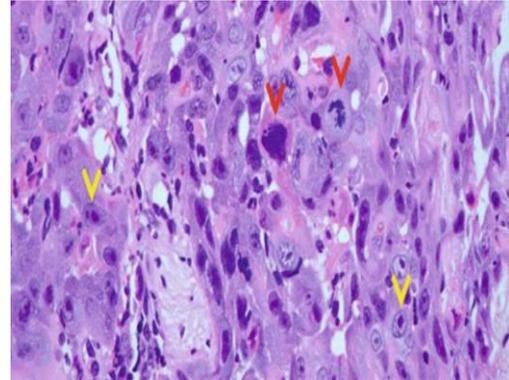


Figura 34 COCE mal diferenciado. Existe un predominio de células altamente atípicas, con

marcado pleomorfismo celular y nuclear, los nucleolos prominentes (flechas amarillas), la alta tasa mitótica y las mitosis aberrantes (flechas rojas).

33

3.5.3 Variantes histológicas

Carcinoma verrucoso.

- Células epiteliales bien diferenciadas.
- Aspecto más hiperplásico que neoplásico.
- Invasión superficial de empuje, sin infiltrar.
- Apariencia de epitelio escamoso marcadamente engrosado.
- Marcada queratinización superficial (queratosis de “aguja de iglesia”).
- Aparece como pinchazos de retenes amplios o bulbosos.
- Exhibe amplias “palmas” de crecimiento hacia abajo en el tejido conectivo subyacente.
- El frente de la malformación está rodeado habitualmente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.
- El diagnóstico requiere confirmación clínica.

- Actividad mitótica incrementada en lesiones exofíticas verrucosas cuando se encuentran infectadas con *C. albicans*.^{28, 33, 42, 43} Figura 35.

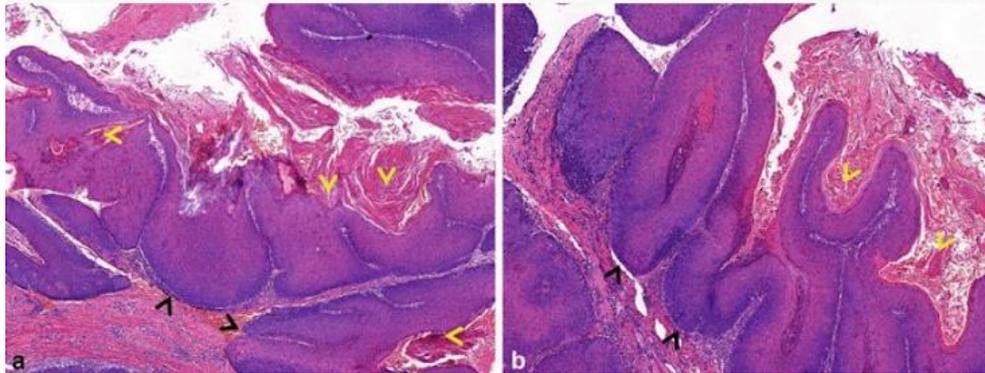


Figura 35 Las invaginaciones rellenas de queratina (flechas amarillas) cubren un epitelio escamoso bien diferenciado sin atipia celular marcada que sea compatible con carcinoma verrugoso. El tumor tiene márgenes de empuje bien definidos (flechas negras).³³

Carcinoma basaloide escamoso.

- Proliferaciones celulares escamosas y basaloides.
- Características basaloides con un patrón escamoso focal.
- Áreas de necrosis de comedón (figura 36).³³

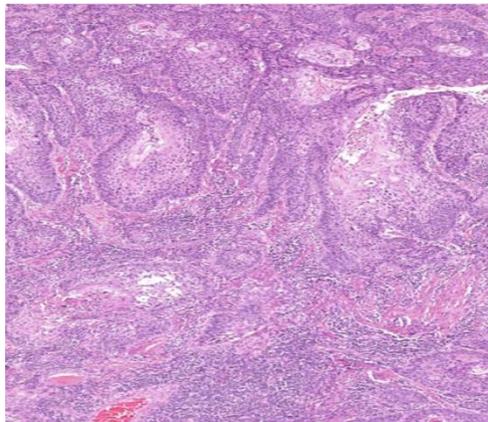


Figura 36 El carcinoma basaloide consiste en islas de tumores epiteliales escamosos muy cerca con estroma delgado. Las características basaloides son evidentes en la periferia de las islas con componentes escamosos convencionales centralmente. La necrosis de comedón es una característica frecuente.

Carcinoma papilar.

Tipos:

- Queratinizantes.
- No queratinizantes.
- Las frondas papilares están recubiertas por células escamosas malignas.^{28, 33}

Carcinoma de células fusiformes.

Naturaleza bifásica compuesta por:

- Componente de células escamosas, con forma de huso.
- Proliferación de células fusiformes no cohesivas.
- Componente de células del huso pleomórfico.
- Apariencia al microscopio más como un sarcoma que como un carcinoma.
- Apariencia muy similar a una célula mesenquimática (figura 37).^{28, 33}

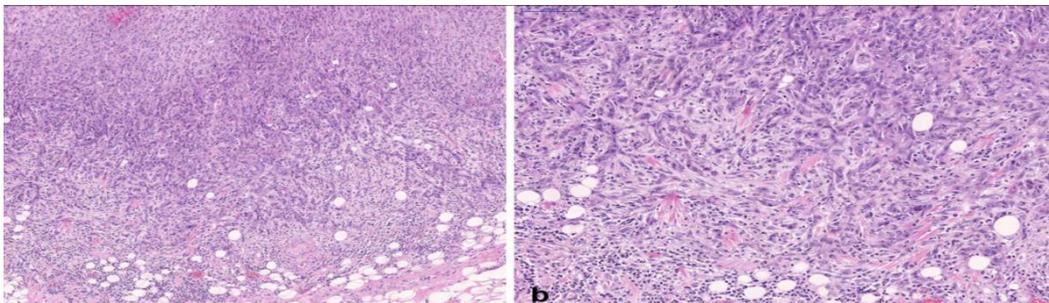


Figura 37 Carcinoma de células escamosas variante fusiforme. Las células fusiformes atípicas parecen surgir de focos de epitelio escamoso displásico residual.

Se requiere la confirmación de la célula de origen utilizando inmunohistoquímica con marcadores de queratina para las células neoplásicas epiteliales (figura 38).³³

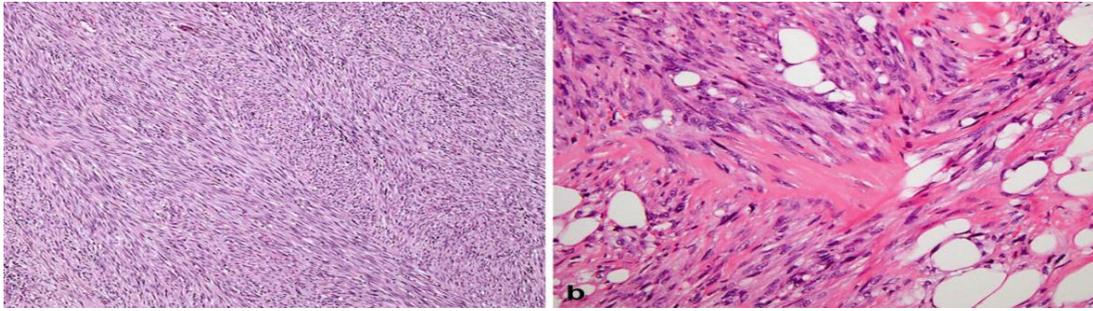


Figura 38 Carcinoma de células fusiformes del ángulo izquierdo de la mandíbula. Se observan islas y cordones de células fusiformes con atipia celular marcada, núcleos hiper cromáticos y nucléolos prominentes. La inmunohistoquímica fue positiva para citoqueratina.

Carcinoma adenoescamoso.

- Componente escamoso maligno que surge del epitelio superficial displásico.
- Componente glandular maligno en el aspecto profundo.
- Epitelio superficial con adenocarcinoma en los conductos glandulares a diferencia de un tumor de origen glandular.
- Ausencia de expresión de MAML2 a diferencia del carcinoma mucoepidermoide.
- Altamente infiltrativo (figura 39).³³

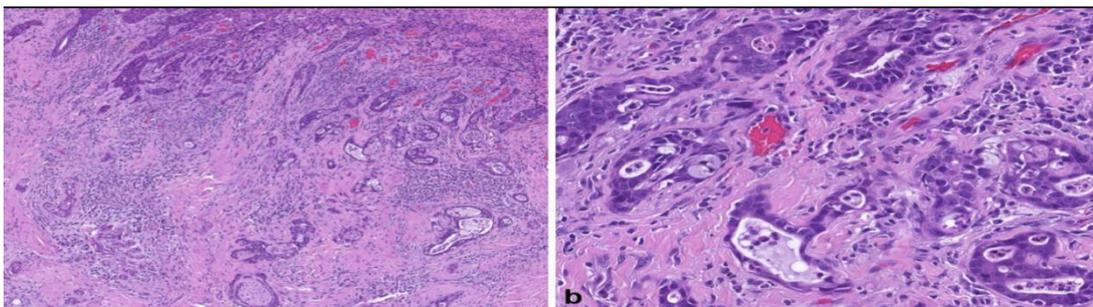


Figura 39 Carcinoma adenoescamoso muestra una morfología de células neoplásicas bifásicas con diferenciación escamosa y glandular. Ambas morfologías son distintas y están muy cerca. La morfología glandular muestra estructuras cribriformes y tubuloglandulares en la parte más profunda del tumor.

3.6 TRATAMIENTO

El tratamiento del COCE generalmente requiere de un equipo multidisciplinario, pudiendo incluir especialistas en cirugía, radiación oncológica, médica, oodntología, enfermería y patología del habla. El objetivo principal del tratamiento consiste en erradicar el cáncer, prevenir la recurrencia y restaurar la forma y función de las partes afectadas dentro de lo posible utilizando para ello técnicas de reconstrucción adecuadas para la restauración de la función y la estética, previstas durante la fase de planificación quirúrgica.^{37, 38, 46}

3.6.1 Escisión/resección quirúrgica

La cirugía es el tratamiento de primera línea para carcinomas pequeños y accesibles con márgenes claros de 1 cm a 2 cm. La resección quirúrgica de neoplasias con márgenes libres de tumor de menos de 5 mm puede ir seguida de una recidiva local y posiblemente de metástasis a distancia, y generalmente requiere de la administración de quimiorradioterapia después de la cirugía. La importancia de la presencia de epitelio displásico en los márgenes libres de carcinoma después de la resección es de importancia discutible, pero generalmente no se considera una indicación fuerte para un tratamiento adicional. La escisión radical local, osteotomías parciales o totales, y reconstrucción son preferible en aquellas lesiones con signos de infiltración de estructuras óseas.^{37, 38, 46}

La disección del cuello generalmente se realiza cuando la enfermedad de los ganglios linfáticos es evidente o cuando existe un riesgo elevado de metástasis regional oculta.³⁸

Los hallazgos de la disección del cuello pueden llevar a un aumento o disminución de la etapa del tumor y ayudar a determinar la necesidad de tratamiento adyuvante.³⁸

Ventajas del tratamiento quirúrgico:

- Efectividad frente a las neoplasias malignas iniciales con una mínima morbilidad y rápida recuperación.
- Permitir el análisis histológico de los tejidos y de la extensión tumoral en el cuello, proporcionando información pronóstica útil para el plan de tratamiento.
- Deja la radioterapia como opción en el tratamiento de posibles recidivas.⁴⁶

Desventajas:

- Secuelas funcionales y estéticas.
- Posibles complicaciones quirúrgicas (hemorragia, dehiscencia, infección, etc.).
- Afectación del estado general de la salud.

No se recomienda la terapia quirúrgica cuando el resultado funcional o cosmético esperado de la cirugía podría resultar en una mayor morbilidad o en una menor calidad de vida que en la terapia no quirúrgica. Tales situaciones incluyen la afectación bilateral de la base de la lengua, la enfermedad extensa del paladar blando o el acceso quirúrgico limitado.^{38, 46}

3.6.2 Radioterapia

El objetivo principal de esta terapéutica es eliminar el tumor con el mínimo daño posible para los tejidos sanos y con los mínimos efectos secundarios adversos posibles. Puede ser utilizada como único tratamiento en estadios iniciales o como tratamiento complementario en estadios localmente avanzados, o concurrente con la quimioterapia. En estadios iniciales (menor de 4 cm), sin afectación ganglionar (T1 T2 NO MO), el tratamiento mediante radioterapia o cirugía obtienen resultados equivalentes. Sin embargo, en muchos centros la radioterapia se reserva para las recidivas o para el tratamiento de estadios avanzados. Complementar con fuentes de radiación intersticial permite lograr dosis adecuadas para tumores primarios grandes. En pacientes con mal estado general y lesiones irresecables quirúrgicamente pueden ser tratados sólo con radioterapia con/sin quimioterapia.^{21, 46, 47}

Ventajas de la radioterapia:

- Evita secuelas quirúrgicas
- Efectividad frente a lesiones cancerosas iniciales.
- Efectividad frente a la extensión tumoral cervical oculta pudiendo acceder a regiones no tratables quirúrgicamente como los ganglios retrofaríngeos y prevertebrales.⁴⁶

Desventajas:

- Efectos secundarios posibles como: alteraciones dentarias, inflamación de las mucosas, xerostomía, osteorradionecrosis, alteraciones cutáneas, disfagia, dependencia endoscópica percutánea con tubo de gastrostomía, aspiración crónica e hipotiroidismo.

- Tiene una dosis máxima que impide la reirradiación de pacientes con recidivas.
- Tumores por radio-inducción.^{46, 47}

3.6.3 Quimioterapia citotóxica sistémica

La quimioterapia como parte del manejo curativo multimodal inicial se ha utilizado en el contexto de la cirugía, concomitante con la radioterapia y como tratamiento adyuvante. Aunque algunos regímenes quimioterápicos pueden producir tasas de respuesta completa o parcial en un 25-50% de pacientes no tratados previamente, el cáncer oral se puede considerar todavía un tumor resistente al uso exclusivo de quimioterapia que por sí sola no tiene impacto en la supervivencia.^{46, 47}

La administración concomitante de cisplatino con radiación aporta un resultado absoluto benéfico. Las dosis altas de cisplatino siguen siendo el radiosensibilizador estándar en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

Se han investigado fármacos alternativos para la radiosensibilización de los anticuerpos monoclonales EGFR cetuximab y panitumumab.

El uso concomitante de radiación y cetuximab semanal reveló una mejor supervivencia general (49 meses) y la duración de la supervivencia sin recidiva locoregional (24,4 meses), a diferencia de la adición de cetuximab al cisplatino más radioterapia, presentado incluso toxicidad aguda. Algo similar con la adición de panitumumab al cisplatino más radioterapia y aún peor con el cisplatino más radioterapia.⁴⁷

El COCE en etapa avanzada generalmente se trata con un programa de tratamiento combinado de cirugía, quimioterapia y radioterapia.³⁷

3.6.4 Bloqueo del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF-R)

En casos de COCE recurrente, el inhibidor de EGFR junto con la quimiorradioterapia es la primera línea de tratamiento, ya sea de forma concurrente o en una secuencia ordenada, teniendo efectos sinérgicos y revirtiendo la quimiorresistencia de los tumores epiteliales.^{20, 37}

Sin embargo, la evidencia sugiere que la mayoría de los pacientes no responden a estas terapias, y aquellos que muestran una respuesta inicial finalmente se vuelven refractarios al tratamiento. Sugiriendo el desarrollo de resistencia adquirida. Los mecanismos potenciales de resistencia a las terapias dirigidas al EGFR incluyen las mutaciones de EGFR y Ras, la transición epitelio-mesenquimatoso y la activación de vías alternativas y posteriores.²⁰

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de células escamosas es la neoplasia maligna con mayor frecuencia en la cavidad oral a nivel mundial, con predilección por el género masculino en personas de edad avanzada y altamente asociado al abuso en el consumo de alcohol y tabaco, entre otros.

La educación y el aprendizaje con respecto a las características clínicas del cáncer oral, tanto en profesionales de la salud, como en la población juegan un papel crucial en la detección temprana y prevención del COCE.

El reciente aumento de la incidencia y su cambio de presentación hacia ciertos sectores de la población sin exposición a los factores de riesgo clásicos, plantea una incógnita y exige una revisión de todo cuanto se sabe del COCE y una investigación respecto a la evolución de la prevalencia de esta enfermedad. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia del COCE en el Servicio de Diagnóstico histopatológico del Departamento de Patología, Medicina bucal y maxilofacial de la DEPEl F.O. UNAM de 1999 a 2018?

V. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico clínico de COCE, normalmente en estadios avanzados, hace evidente el desconocimiento por parte de la población con respecto a la existencia de esta enfermedad, así como el reto que representa para el profesional de la salud diagnosticar igualmente las etapas iniciales de esta del COCE.

La exposición a múltiples factores de riesgo, algunos todavía en vías de investigación, hace del COCE una enfermedad multifactorial, sin que se tenga un agente causal determinante. Las variaciones en las tendencias actuales en cuanto a la predilección por sitio afectado, género y edad de las personas con COCE, hacen que exista un replanteamiento de las bases de esta enfermedad.

La recopilación de dichos datos estadísticos y su análisis aportan información fundamental para comprender la patogenia del COCE y como se manifiesta dentro de la población a través del tiempo, en retrospectiva y hacia el futuro, específicamente en nuestro país. Así como el desarrollo de campañas de salud dirigidas a la población más vulnerable y la prevención de factores de riesgo.

VI. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICO

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia del COCE por edad, género y localización en el Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEP e I.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el grado histológico más frecuente con base en la clasificación de Broders.
- Determinar la prevalencia de edad, género y localización de acuerdo a la clasificación de Broders.
- Determinar la incidencia de casos por año de 1999- 2018.
- Determinar la prevalencia de edad, género y localización por año de 1999-2018.
- Determinar la variante histológica más frecuente por edad, género y localización.

VII. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se realizó una revisión del archivo de datos del Servicio de Diagnóstico Histopatológico del Departamento de Patología, Medicina bucal y maxilofacial de la DEPeI F.O. UNAM en un periodo comprendido del año 1999 al 2018. Se registraron diagnósticos histológicos, respectivamente, correspondientes a Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Se seleccionaron 143 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, con los siguientes datos: folio, edad, sexo, grado de diferenciación y diagnóstico histológico correspondiente a COCE.

Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos en Excel y posteriormente fueron analizados en el programa estadístico IBM SPSS versión 22.

7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos recibidos en el Servicio de Diagnóstico histopatológico del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la D.E.P.e I., F.O., UNAM con diagnóstico de COCE.

Casos con confirmación de diagnóstico histopatológico de COCE exclusivos de cavidad bucal en el Servicio de Diagnóstico Histopatológico del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEPeI, F.O. UNAM en el periodo 1999-2018.

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Casos con diagnóstico histopatológico diferente a COCE.
- Casos que no cuenten con alguno de los datos como edad, sexo, sitio anatómico, diagnóstico histológico y grado de diferenciación.
- Casos con diagnóstico de COCE que no correspondan a cavidad bucal.

7.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Variable independiente.

- Carcinoma Oral de Células Escamosas

Variables dependientes.

- Edad; Niños: 0-9 años. Adolescentes: 10-19 años. Adultos: 20-59 años. Adultos mayores: 60 y más años.
- Sexo; Masculino - Femenino.
- Localización; Piso de boca, Mucosa bucal, Encía, Paladar duro, Lengua móvil.
- Clasificación de Broders; Bien diferenciado, Moderadamente diferenciado, Mal diferenciado.
- Variantes histológicas: Adenoescamoso, fusiforme, basaloide, acantolítico y verrucoso.

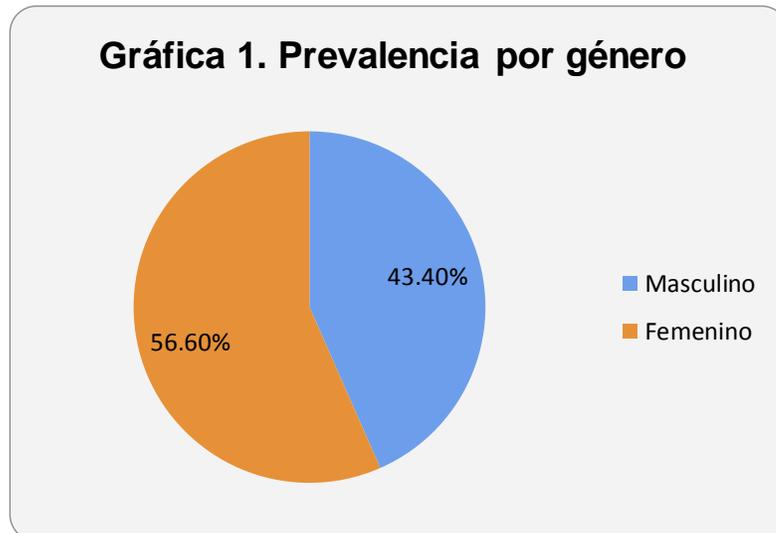
VIII. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre los años 1999 y 2018 en el Servicio de Diagnóstico histopatológico del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la D.E.P.e I., F.O., UNAM, se registraron 200 diagnósticos histopatológicos correspondientes a COCE, de ellos se seleccionaron 143 casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

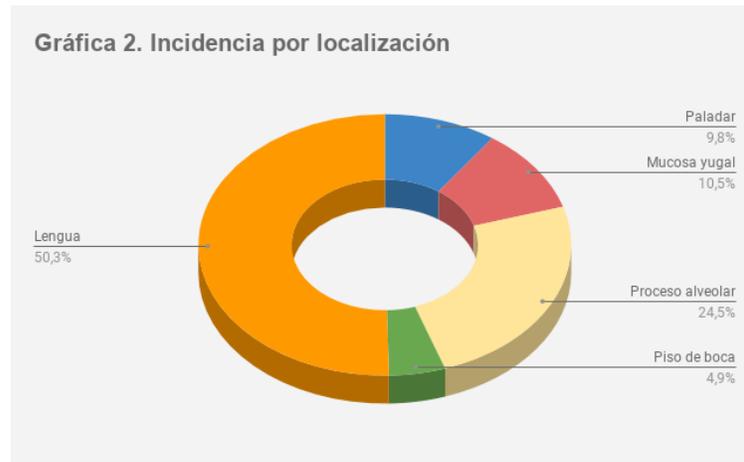
Prevalencia de COCE por edad, género y localización

La edad promedio de los casos registrados de COCE fue de 61.2 años \pm 16.92 dentro periodo 1999-2018; de los cuales la edad mínima registrada fue de 19 años contra una edad máxima de 92.

Se observó una mayor frecuencia de COCE en el género femenino con un 56.6% (81 casos) con una edad promedio de 63.03 \pm 15.69 en comparación con el género masculino con un 43.4% (62 casos) cuya edad promedio corresponde a 58.8 \pm 18.2 años. Este resultado sugiere una predilección por el sexo femenino con una relación 1.3:1. (gráfica 1).^{F.D.}



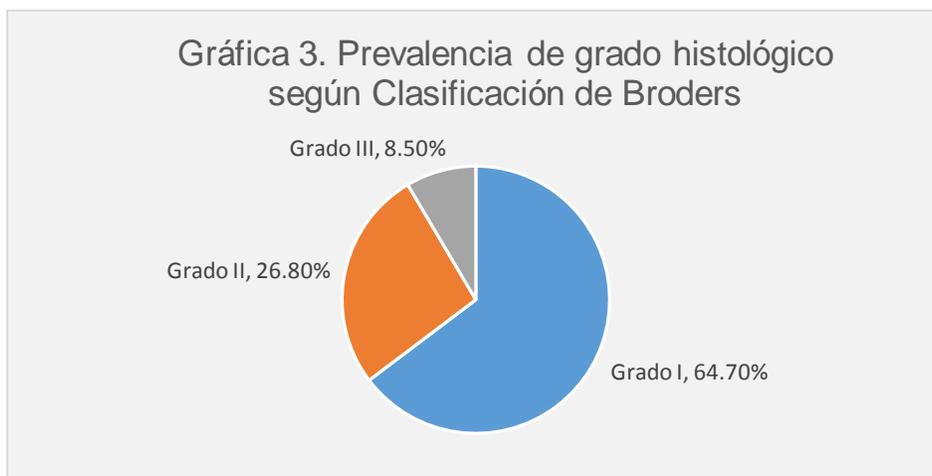
El sitio anatómico mayormente afectado en la cavidad oral por COCE es la lengua con el 50.3% (72 casos); seguido por el proceso alveolar con el 24.5% (35 casos); mucosa yugal, 10.5% (15 casos); paladar, 9.8% (14 casos); y un 4.9% (7 casos) para el piso de boca (gráfica 2).^{F.D.}



Grado histológico con base a Clasificación de Broders

Se empleó la clasificación de Broders para COCE según ésta: Grado I corresponde a bien diferenciado; Grado II, moderadamente diferenciado; y Grado III, poco diferenciado.

Se pudo observar que el Grado I fue el que presentó mayor incidencia con 93 casos (65%), seguido del Grado II con 38 casos (26.57%) y por último el Grado III con 12 casos (8.39%). (gráfica 3).^{F.D.}

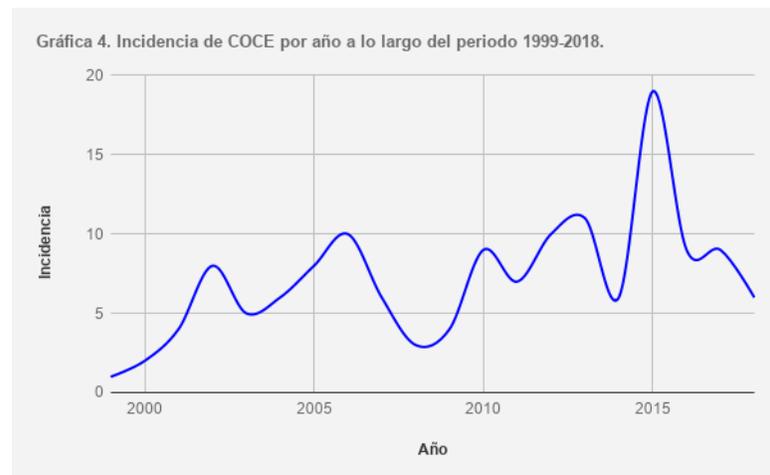


Incidencia de COCE por año de 1999-2018

Dentro del periodo 1999-2018, el año en el que se registró el máximo número de casos de COCE fue 2015 con el 13.2% (19 casos) en comparación con 1999 que registró la menor incidencia con un 0.7% (1 caso) respectivamente.

Tabla 2, (gráfica 4) ^{F.D.}

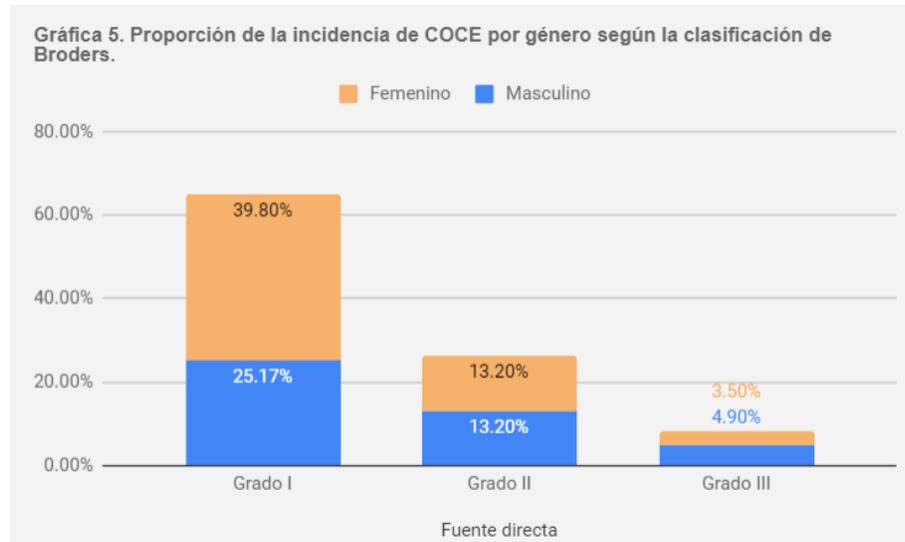
Tabla 2 Incidencia de COCE por año.		
Año	Incidencia	%
1999	1	0.7
2000	2	1.7
2001	4	2.8
2002	8	5.6
2003	5	3.5
2004	6	4.2
2005	8	5.6
2006	10	6.7
2007	6	4.2
2008	3	2.1
2009	4	2.8
2010	9	6.3
2011	7	4.9
2012	10	6.7
2013	11	7.7
2014	6	4.2
2015	19	13.2
2016	9	6.3
2017	9	6.3
2018	6	4.2
TOTAL=	143	100



Prevalencia de género, edad y localización de acuerdo a la clasificación de Broders.

Dentro del Grado I, la proporción del género femenino fue mayor con 57 casos (39.8%) respecto a la del género masculino con 36 (25.1%) con una razón de 1.58:1. En el grado II, se puede observar una proporción 1:1 entre ambos géneros con 19 casos cada uno (13.2%). En el grado III, en cambio, se observa un aumento de la proporción con 7 casos correspondientes al género

masculino (4.9%) contra 5 casos de género femenino (3.5%) con una proporción del 1.4:1 respectivamente. (grafica 5).^{F.D.}

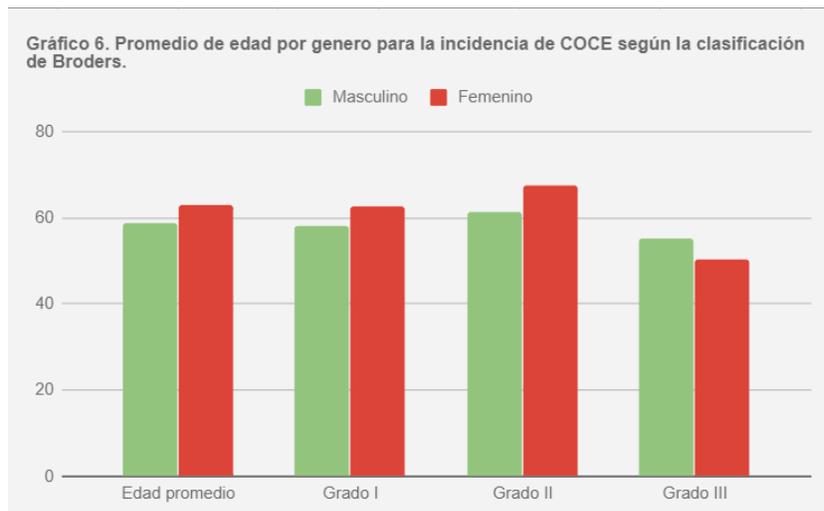


Respecto a la edad en general, se obtuvo una media de 58.8 años \pm 18.2 en el género masculino, mientras que el género femenino presentó una media de 63 años \pm 15.7.

Para el grado I el género masculino tuvo una edad promedio de 58.2 años \pm 17.6 años y el femenino, tuvo una edad promedio de 62.6 años \pm 15.9.

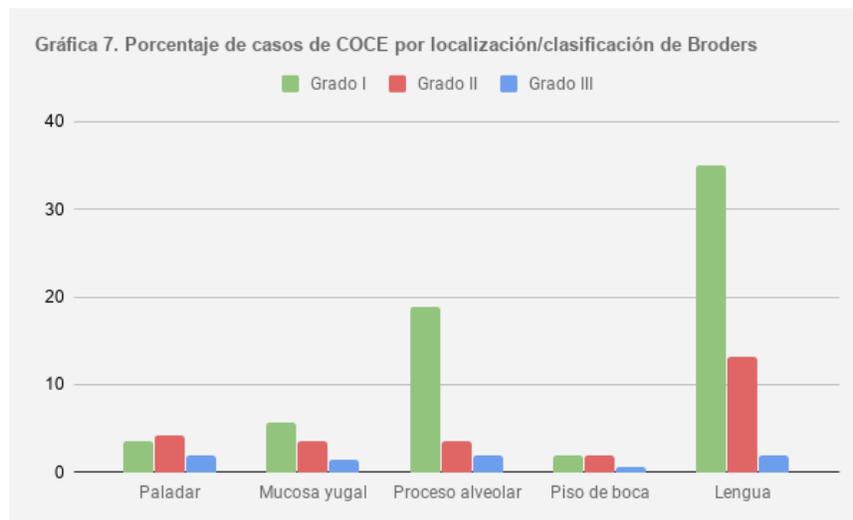
Para el grado II, el género masculino siguió presentando una incidencia a una edad promedio menor (61.4 \pm 19.7 años), respecto al género femenino (67.6 \pm 13.7 años).

En el caso del grado III, el género masculino tuvo una incidencia a una edad promedio mayor (55.2 \pm 18.8 años) en comparación con el género femenino (50.2 \pm 14.3 años). (grafica 6).^{F.D.}



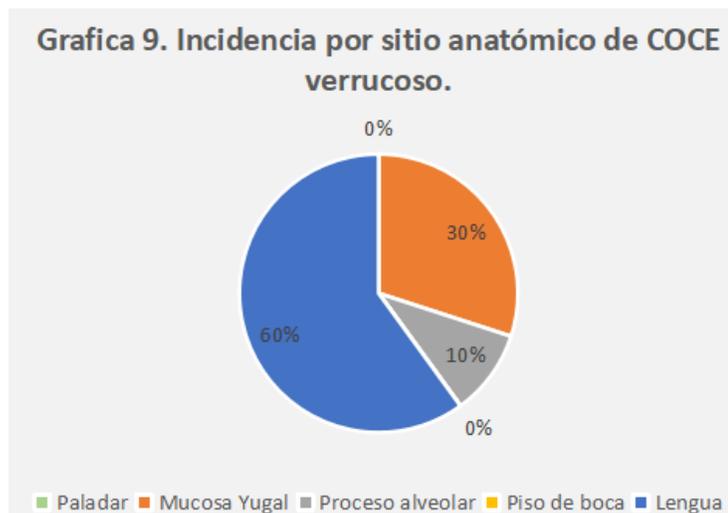
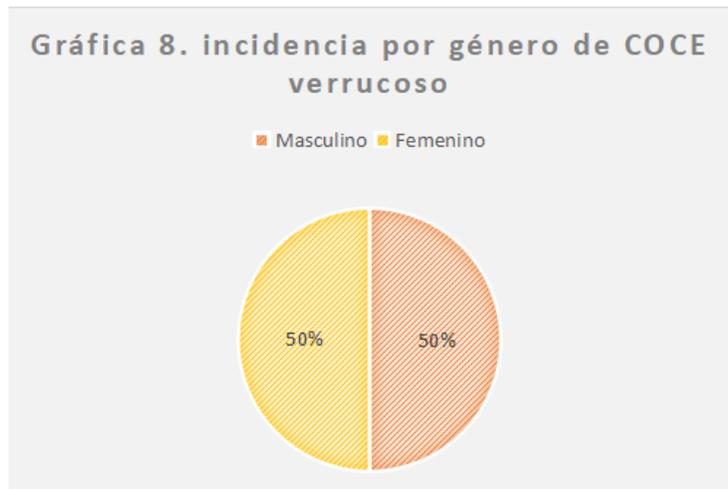
La incidencia respecto a la localización en el Grado I, se da en una mayor proporción en la lengua 35% (50 casos) y en menor proporción en el piso de boca 2% (3 casos).

En el grado II, podemos observar la misma tendencia en ambos sitios con el 13.2% (19 casos) y 2% (3 casos) respectivamente. Y en el grado III, observamos una equivalencia en la incidencia del paladar, proceso alveolar y lengua con el 2% (3 casos), sin embargo, el piso de boca sigue siendo el de menor porcentaje con un 0.7% (1 caso). (gráfica 7).^{F.D.}



Prevalencia de edad, género y localización de acuerdo a las variantes histológicas.

Dentro de este rubro, se encontró una prevalencia de un solo caso para las variantes histológicas basaloide, fusiforme, acantolítico y adenoide. Solo la variante verrucosa presentó 10 casos de los cuales la edad promedio fue de 70.3 años \pm 14.7 años. La proporción en cuanto al género fue de 1:1; (gráfica 8).^{F.D.} La localización más frecuente fue la lengua con el 60% (6 casos) en comparación con el proceso alveolar con el 10% (1 caso). (gráfica 9).^{F.D.}



IX. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos durante este estudio, nos presentan tendencias que difieren de los datos mostrados por la literatura, respecto a la edad, género, localización y grado de diferenciación. Concerniente a la edad, encontramos ejemplos de estudios recientes con rangos de 16 a 98 años, donde se nos refiere una predilección desde la 5a hasta la 7a década de la vida con una edad promedio de 60 años concordando con el resultado de este estudio, donde la edad promedio general fue de 61.23 años \pm 16.92 años. Aunque varias fuentes nos mencionan un aumento de casos entre el género femenino, sobre todo a edades tempranas, nuestros resultados arrojan un promedio de edad mayor en mujeres que en hombres; 63 y 58.8 años respectivamente. ^{10, 12, 13, 17, 41, 48}

Respecto al género, la literatura internacional nos refiere una mayor prevalencia en el género masculino que en el femenino, con proporciones de entre 2 y 2.5:1 respectivamente. En México entre los años 1990-2008 se ha reportado una relación hombre:mujer de 1.4:1.2, sin embargo, también se ha encontrado un papel invertido en cuanto a esta proporción, siendo 1.1:1 en algunos casos, algo muy semejante al resultado obtenido en este estudio, donde la razón mujer/hombre es de 1.3:1 respectivamente, una magnitud parecida a la proporción en países del sudeste asiático, donde las relaciones mujer/hombre son 2:1 y 1.5:1, respectivamente. Esta tendencia de aumento en el género femenino, podría bien, estar relacionada con una mayor exposición a factores de riesgo. ^{10, 12, 13, 17, 41, 50}

El sitio de aparición del COCE, varía según la zona geográfica la mayor prevalencia es en lengua, piso de boca, encía, mucosa yugal y paladar, con variaciones en la incidencia, dependiendo la fuente. ^{10, 12, 13, 17, 36, 38, 39, 49, 50}

En este caso particular, podemos observar similitudes en la tendencia de los sitios mayor y menor afectados. La lengua (50.3%) representa el sitio más afectado, sin embargo, a diferencia de la literatura, el paladar (9.8%) presentó una mayor incidencia respecto al piso de boca (4.9%).^{19, 36, 38, 39}

Los adultos de 45 años o menos muestran una mayor proporción de cáncer de lengua en comparación con los adultos mayores de 45 años, algo que no coincide del todo con los datos obtenidos en este estudio, donde la edad promedio en los casos con COCE en lengua, ciertamente fue la 2o más baja, pero se encuentra al margen de los 60 años.^{12, 38}

La incidencia en el proceso alveolar y la mucosa bucal se ha relacionado con pacientes mayores de 60 años, algo similar a las edades promedio para estos mismos sitios de este estudio, las cuales fueron de 63.5 y 60.1 años respectivamente. Las diferencias en la frecuencia de la zona anatómica se atribuyen a comportamientos diferenciales en la exposición a los factores de riesgo.^{12, 19, 36, 38, 39}

El grado de diferenciación, presenta en general una predilección por el Grado I y Grado II y en una reducida medida, el grado III, del mismo modo corresponden los resultados obtenidos en el estudio, con 64.7%, 26.8% y 8.5% respectivamente, muy similar a los datos presentados por otros estudios.^{12, 49}

La variante histológica de carcinoma verrucoso fue la única que presentó más de un caso (73%), esto coincide con los datos reportados por otros autores, quienes lo describen como predominante en personas del género masculino mayores de 55 años (65-70 años promedio), en su mayoría localizado en la lengua y mucosa oral.⁴¹

X. CONCLUSIONES

El COCE representa dentro del Departamento de Diagnóstico Histopatológico del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la D.E.P.e I., F.O., UNAM, la neoplasia maligna de la cavidad oral de mayor prevalencia.

El rango de edad de las personas diagnosticadas con COCE, rondan la 6ª década de la vida, aunque hay casos dispersos con edades menores a los 30 años.

El género más afectado es el femenino con una proporción de 1.3:1, contrario a lo que la literatura nos señala, pudiendo ser signo de un cambio en las tendencias epidemiológicas a causa del aumento diversos factores de riesgo en este grupo de la población.

El género masculino se ve afectado a una edad más temprana que el género femenino.

El grado de diferenciación, según la clasificación de Broders, más común en este estudio, es el Grado I o Bien diferenciado, seguido del Grado II y por último del Grado III.

La lengua sigue siendo el sitio de predilección para esta entidad, mientras que el paladar suele verse afectada a una edad más temprana, en comparación con el piso de boca.

Debido a la gran variabilidad de presentaciones clínicas que tiene el COCE representa un reto diagnóstico para el profesional de la salud.

Existe un cambio en las tendencias epidemiológicas notable en el aumento de casos en el género femenino y pacientes menores de 45 años.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faguet G.B. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *International Journal of Cancer*. 2014: 136 (2015). Augusta (EE.UU.).
2. Olszewski M.M. Concepts of Cancer from Antiquity to the Nineteenth Century. *History of Medicine*. 2010; Vol. 87 (No. 3):
3. McQuarrie D., Adams G., Shons A., Browne G. Head and neck cancer, clinical decisions and management principles. Chicago (EE.UU.): Year Book Medical Publishers, 1986.
4. Myers J. Oral cancer metastasis. Houston (EE.UU.): Springer, 2010.
5. Tuyns A., Hirayama T. World Health Organization Epidemiologic Studies of Tumors of the Mouth and Jaw. *J. dent. Res.* 1966; Vol. 45: 535-545.
6. Gandini S., Botteri E., Iodice S., Boniol M., Lowenfels A., Maisonneuve P., Boyle P., Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2007; Vol. 122 (No. 1): 155–164.
7. Allende L.A., Fajardo G.A. Historia del registro de cáncer en México. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2011; Vol. 49 (No.1): S27-S32.
8. Carrada B.T. La epidemiología del cáncer en la población derecho-habiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Mex.* 1987; Vol. 29 (No. 4): 313-321.
9. Mohar A., Frías M.M., Suchil B.L., Mora M.T., De la Garza J. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública Mex.* 1997; Vol.39 (no.4,): 253-258.

10. Carrillo R.J., Nacif E., Gil R.M., Rodríguez F.M. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2011; Vol. 7 (No. 3): 104-108.
11. Anaya S. G., Ramírez A. V., Irigoyen C. M., Zimbron R. A., Zepeda Z. M. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979–2003. *J Oral Pathol Med.* 2008; Vol. 37 (No. 11): 11-17.
12. Hernández G.J., Jacinto A.L., Jiménez F.M., Hernández A., Hernández F. F., Vázquez A. Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2013; Vol. 18 (No. 2): e306-311.
13. El-Naggar AK., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P. J.(Eds). *WHO Classification of Head and Neck Tumours.* 4a edición. Lyon (Francia): IARC; 2017.
14. Al Moustafa A. *Development of oral cancer, risk factors and prevention strategies.* Cham (Suiza): Springer; 2017.
15. Warnakulasuriya S. *Causes of oral cancer. An appraisal of controversies.* *British Dental Journal.* 2009; Vol. 207 (No. 10): London.
16. Glick M., Feagans C.W. *Burket's Oral Medicine.* 12a edición. Shelton (EE.UU.): People's Medical Publishing House; 2015.
17. De la Fuente H.J., Muñoz M.P., Patrón B.C., Ramírez T.M., Rojas M.H., Acosta T.L. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. *Salud i Ciencia.* 2014; Vol. 20(No.6): México.
18. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology.* 2009; Volumen 45 (No. 4-5): Roma.

19. Nachón G.M., García R.M., Nachón G.F., Hernández P.T., Hernández L.G. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. Rev. Med. UV. 2010; Vol. 10 (No.1): México.
20. Ginsburg G., Willard H. Genomic and Personalized Medicine. Vol. 2. 2a edición. Carolina del Norte: Academic Press; 2013.
21. Valencia D.E., CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CAVIDAD BUCAL. SERIE DE CASOS. INOR 2005-2009 [Tesis] La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2015.
22. Blot W.J., McLaughlin J.K., Winn D.M., Austin D.F., Greenberg R.S., Susan S., Preston M., Bernstein L., Schoenberg J.B., Stemhagen A., Fraumeni J.F. Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. Cancer Research 1988; Vol. 48 (No. 11): 3282-3287.
23. Scully C., Bagan V. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. Oral Diseases. 2009; Vol. 15 (No. 6): Londres.
24. Gabriel H., Crott J., Ghandour H., Dallal G., Choi S., Keyes M., Jang H., Liu Z., Nadeau M., Johnston A., Mager D., Mason J., Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. The American Journal of Clinical Nutrition. 2006; Vol. 83 (No. 1)
25. Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Coglianò V., Carcinogenicity of alcoholic beverages. The Lancet Oncology. 2007; Vol. 8 (No. 4).
26. Kumar M., Nanavati R., Modi T., Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2016; Vol. 12: 458-463

27. Hanahan D., Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000; Vol. 100: 57–70
28. Pai S., Westra W. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4: 49–70.
29. Scully C., Field J., Tanzawad H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncology*. 2000; Vol. 36: 256-263
30. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; Vol. 8:11884-11894
31. Rivera C., Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncology Letters*. 2014; Vol. 8: 7-11.
32. Gabriel H., Crott J., Ghandour H., Dallal G., Choi S., Keyes M., Jang H., Liu Z., Nadeau M., Johnston A., Mager D., Mason J. Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2006; Vol. 83: 835–841
33. Farah C.S., Kujan O., Prime S., Zain R.B. *Contemporary Oral Medicine*. Springer, Cham. Suiza; 2019
34. Arakeri G., Rai K., Hunasgi S., Merk M., Shan Gao S., Brennan P. Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis. *Oral Pathol Med*. 2017; Vol.46: 406–412.
35. Ford P., Farah C. Early detection and diagnosis of oral cancer: Strategies for improvement. *Journal of Cancer Policy*. 2013; Vol. 1 (No. 1-2): Australia.
36. Bagan J., Sarrion G., Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncology*. 2010; Vol. 46 (No. 6).

37. Feller L., Lemmer J. Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Journal of Cancer Therapy*. 2012; Vol. 3 (No. 4): Pretoria (Sudafrica).
38. Chi A., Day T., Neville B. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-An Update. *CA Cancer J Clin*. 2015; Vol. 65 (No. 5).
39. Hirata R., Jaques D., Chambers R., Tuttle J., Mahoney W. Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases. *Ann Surg*. 1975; Vol.182(No.2).
40. Ganga R., Gundre D., Bansal S., Shirsat P., Prasad P., Desai R. Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncology*. 2017; Vol. 75: 67–74.
41. Neville B., Damm D., Allen C., Chi A. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 4a.ed. Canada: Elsevier, 2016. P.p. 374-389.
42. Fletcher C. *Diagnóstico histopatológico de tumores*. 4a ed. Filadelfia. Amolca; 2016.
43. Regezi J., Sciubba J. *Patología Bucal, correlaciones histopatológicas*. 3a edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
44. Kolokythas A., Park S., Schlieve T., Pytynia K., Cox D. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: histopathological parameters associated with outcome. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2015; Vol. 44: 1069–1074.
45. Rastogi V., Puri N., Mishra S., Sharma R., Yadav L., Sabharwal R. Dilemmas in Grading Epidermoid Carcinoma. *IJHNS*. 2014; Vol. 5 (No. 1).
46. <http://www.secom.org/area-profesional/protocolos-clinicos-de-la-secom/>
47. Marur S., Forastiere A., Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016. Vol. 91 (No. 3): Baltimore..

48. Levi S., Zini A., Fischman S., Czerninski R. Epidemiology of oral, salivary gland and pharyngeal cancer in children and adolescents between 1970 and 2011. *Oral Oncology*. 2017. Vol. 67: 89-94.

49. Moctezuma B., Díaz de León M., Rodríguez Q., Moctezuma D. Cáncer oral en un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, (1988-2005). *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015. Vol. 14: 323-328.

50. Martínez M., Reséndiz C., Reyes V. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Epidermoide de Cavidad Oral en pacientes Mayores de 18 años. México: Secretaria de Salud; 2010.