



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON
CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS
SOMETIDO A TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

KATIA MONSERRAT SÁNCHEZ SEGURA

TUTORA: Esp. DOLORES CARRASCO ORTIZ

ASESOR: Esp. BERNARDO CRUZ LEGORRETA

Handwritten signature and initials
V. B. e.



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.

Quiero dedicar este trabajo principalmente a mi mamá, porque es una de las personas más importantes en mi vida y sin ella a mi lado no sería la persona que soy ahora, le agradezco todos los consejos dados, su apoyo y todo su amor incondicional. Sin ella todo esto sería intolerable.

A mi padre por ser mi gran soporte y por apoyar cada uno de mis sueños. Gracias por todo. No me alcanzará la vida para pagarte todo lo que has hecho por mí.

Y a mi hermana, por ser parte de esta gran aventura y por demostrarme su gran cariño.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVOS	4
PALABRAS CLAVE	5
CAPÍTULO 1 CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS	6
Etiopatogenia	7
Displasia epitelial	7
Carcinoma in situ	10
Carcinogénesis	11
Alteración del ciclo celular	12
Factores de riesgo	14
Tabaco.....	14
Alcohol.....	15
Traumatismos	15
Genética	16
Deficiencia nutricional.....	16
Periodontitis crónica	17
Virus del papiloma humano	17
Enjuagues orales con alcohol.....	18
Estrés.....	18
CAPÍTULO 2. ASPECTO CLÍNICO Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL COCE	19
Desordenes potencialmente malignos.....	19
Leucoplasia.....	20
Eritroleucoplasia	23
Eritroplasia.....	24
Fibrosis submucosa oral	25
Liquen plano	26
Características clínicas de un COCE	27
Localización	29
Lengua.....	30
Piso de boca	31
Paladar blando.....	32
Encía y cresta alveolar.....	33
Métodos de diagnóstico	33

Exploración de la cavidad oral	33
Biopsia quirúrgica	39
Tinción de azul toluidina	41
Técnicas de detección basadas en la luz	42
Biomarcadores salivales	43
CAPÍTULO 3 TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO CON COCE	43
Clasificación TNM y estadificación del COCE	44
Tratamiento quirúrgico y oncológico	48
Abordaje quirúrgico	48
Radioterapia	54
Quimioterapia	57
Tratamiento odontológico en pacientes con COCE	58
Previo al tratamiento oncológico	58
Durante el tratamiento oncológico	62
Complicaciones en la terapia antineoplásica	63
Mucositis	63
Xerostomía	65
Alteración del sentido del gusto	67
Síndrome de la boca ardiente	68
Candidiasis orofaríngea	69
Trismus	71
Caries por radiación	72
Osteorradionecrosis	74
Después del tratamiento oncológico	75
CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) denominado a veces carcinoma epidermoide o carcinoma de células planas, se define como una neoplasia maligna derivada del epitelio plano. Este tipo de carcinoma suele ser la etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia epitelial y evolucionar hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal e invaden el tejido conjuntivo. Puede ser *de novo* (a partir de mucosa sana), originarse del epitelio suprayacente y tener una fase premaligna relativamente corta.

La identificación temprana de las lesiones premalignas, los factores de riesgo y el aspecto clínico del COCE es esencial para dar un diagnóstico y tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico del paciente.

El tratamiento odontológico del paciente diagnosticado con COCE es quizás uno de los mayores desafíos a los que se puede enfrentar el odontólogo, ya que ésta es una situación muy compleja, que requiere de una atención integral, ordenada y coordinada con la participación de un equipo multidisciplinario, cuya meta es la rehabilitación completa del paciente con la disminución de posibles secuelas que causa la terapia oncológica.

Por lo tanto, es de suma importancia que el cirujano dentista conozca el manejo odontológico de las lesiones generadas por la terapia oncológica, como prevenirlas y tratarlas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma oral de células escamosas es una neoplasia maligna de origen epitelial propensa a metastatizar hacia nódulos linfáticos, los pacientes deben estar expuestos a los factores etiológicos durante un periodo prolongado para poder desarrollarlo. Frecuentemente se presenta en pacientes mayores de 40 años. La superficie posterolateral de la lengua es la localización más frecuente en boca, aunque algunos se originan sobre lesiones blancas o rojas preexistentes.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico es tardío y da como resultado una alta mortalidad. Con el avance en el diagnóstico y la terapéutica, la tasa de supervivencia a cinco años del COCE ha mejorado notablemente.

El tratamiento oncológico con radioterapia y/o quimioterapia produce efectos tóxicos en las células cancerosas, pero también en las células normales. La cavidad oral es muy susceptible a estos efectos tóxicos directos e indirectos del tratamiento oncológico.

Los odontólogos deben adquirir los conocimientos, habilidades y destrezas necesarias, para realizar los tratamientos preventivos y curativos de los efectos colaterales indeseados del tratamiento oncológico para mejorar la calidad de vida del paciente.

Por lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el manejo odontológico del paciente con carcinoma oral de células escamosas sometido a tratamiento oncológico?

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo de investigación está dirigido a los odontólogos de práctica general, para que puedan realizar los tratamientos necesarios antes, durante y después del tratamiento oncológico, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El odontólogo debe ser pieza clave en la prevención y defensa de las complicaciones del tratamiento oncológico. Por ello, este trabajo tiene como objetivo, orientar al cirujano dentista de práctica general una adecuada atención odontológica en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas para evitar las complicaciones más frecuentes del tratamiento oncológico que generalmente producen secuelas graves y letales si no son tratadas correctamente, entre ellas: mucositis orofaríngea, xerostomía, infecciones micóticas, disfunción del gusto, necrosis de los tejidos, etc.

Resaltar la correcta interrelación y comunicación fluida del equipo multidisciplinario: oncólogo, patólogo, cirujanos plásticos y maxilofaciales, nutriólogo, enfermero, protesista maxilofacial y el odontólogo general.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la adecuada atención odontológica pre, intra y post terapia oncológica, en pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar las principales modalidades de tratamiento (resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia) para COCE.
2. Identificar lesiones orales existentes previo a la terapia oncológica y como tratarlas.
3. Reconocer las complicaciones agudas y los cuidados de higiene oral durante la terapia oncológica.
4. Describir las principales complicaciones post terapia oncológica.
5. Resaltar la importancia del adecuado manejo interdisciplinario para el cáncer oral.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma oral, tratamiento, odontología oncológica, radioterapia, quimioterapia.

CAPÍTULO 1 CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el octavo cáncer más común en todo el mundo. Hasta hace poco, se consideraba una enfermedad más común entre los adultos mayores. Hoy en día, se reporta una mayor incidencia de COCE en pacientes más jóvenes; la mayoría de ellos afectan la lengua.¹⁰ De manera global es responsable de 145.000 muertes cada año y su tasa de supervivencia no ha variado con respecto a la década pasada y es de 53-56% a los 5 años.¹¹

La tasa de sobrevivencia de personas afectadas por COCE varía según el tratamiento recibido, suele ser de 58% en individuos tratados con cirugía y quimioterapia, 40% bajo cirugía y radioterapia, y 10% cuando son solamente tratados con quimioterapia más radioterapia o sólo radioterapia a los 5 años. Los datos de sobrevivencia y de muerte asociada a COCE expuestos, se deben principalmente a que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de su desarrollo.¹¹

Más del 90% de las neoplasias malignas de la boca son carcinomas de células escamosas que se originan a partir del epitelio de la mucosa. El 40% de los casos de cáncer de cabeza y cuello se desarrollan en la cavidad oral, el 15% en la faringe y el 25% en la laringe. La mayoría del resto de las neoplasias se originan en glándulas salivales o tiroideas. El término cáncer oral se utiliza, de manera genérica para referirse al carcinoma de células escamosas.^{3 y 5}

Suele afectar en su mayoría a hombres mayores de 40 años. Los sitios de localización más frecuentes son la lengua y el piso de la boca. La etiología es multifactorial siendo el tabaco y el alcohol los factores de riesgo más importantes.⁹

Etiopatogenia

Displasia epitelial

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) en sus etapas tempranas se inicia como una displasia epitelial. La displasia epitelial se define como un cambio premaligno del epitelio, caracterizado por una combinación de alteraciones celulares y arquitectónicas. Este proceso maligno en el epitelio plano estratificado tiene lugar espontáneamente o bien es un proceso gradual en el cual múltiples alteraciones menores individuales de células y tejidos terminan en malignidad.²

Las características principales celulares de la displasia epitelial son:

- Cambios en células individuales, que reflejan un contenido anormal de ADN en el núcleo, fallos en la correcta maduración y queratinización, y aumento de la proliferación.
- Núcleos prominentes.
- Hiperchromatismo nuclear
- Pleomorfismo nuclear.
- Aumento de la razón núcleo-citoplasma
- Aumento de la actividad mitótica.
- Figuras mitóticas anormales.
- Multinucleación de las células.

Características arquitectónicas:

- Cambios en la organización de la maduración y la normal disposición estratificada del epitelio.
- Formación de crestas epiteliales en forma de gota.
- Hiperplasia basal.
- Hiper celularidad.
- Patrón alterado en la maduración de los queratinocitos.

-
- Pérdida de polaridad de las células basales.
 - Perlas de queratina en las crestas interpapilares.
 - Pérdida de la cohesión de las células epiteliales.³

Kujan y cols. definen dos situaciones. Una de “Bajo Riesgo” para aquellas lesiones displásicas que presentan menos de 4 datos arquitecturales y menos de 5 citológicos y otra de “Alto Riesgo” para las lesiones displásicas que presentan más de 4 datos arquitecturales y más de 5 citológicos. Estos autores observaron que únicamente el 15,1% de las lesiones de bajo riesgo se transformaron en un COCE frente al 80% en las de alto riesgo. Esta clasificación demostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%.⁴

Clínicamente la displasia epitelial se observa con mucha frecuencia como un área de leucoplasia similar a otras lesiones blancas de aspecto más inofensivo. La magnitud de una displasia epitelial se expresa mediante la asignación de un grado leve, moderado o grave, basado en su aspecto microscópico.²

El grado de displasia epitelial empeora con el tiempo. Cuando las células displásicas atraviesan la membrana basal y penetran en el tejido conjuntivo adyacente, se considera ya como un carcinoma epidermoide microinvasor o invasivo de forma superficial.²

En la actualidad la biopsia y el análisis histopatológico siguen siendo el estándar de oro de las pruebas diagnósticas. Se considera que un paciente que muestra displasia epitelial en una biopsia de la mucosa oral tiene cinco veces más riesgo de desarrollar un COCE que uno que no la presenta.

Aunque en la investigación de Mincer y cols. estudiaron durante 8 años la evolución de 45 pacientes con lesiones displásicas, comprobando que sólo

un 11% sufrieron transformación en un COCE. Por lo tanto, presentar displasia epitelial no es sinónimo de malignización segura.⁴

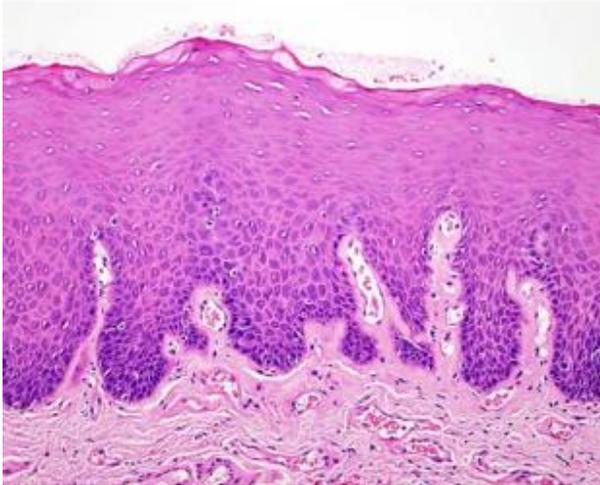


Figura 1.1 Displasia epitelial leve Las células en la capa basal muestran atipia citológica incluyendo pleomorfismo e hiper cromatismo, pero no hay cambios arquitectónicos y la estratificación es normal.⁵²

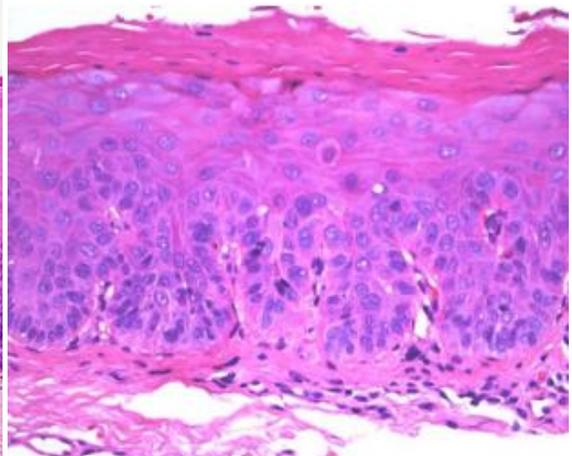


Figura 1.2 Displasia epitelial moderada. Existe una considerable atipia citológica que se extiende hasta el tercio medio del epitelio.⁵²

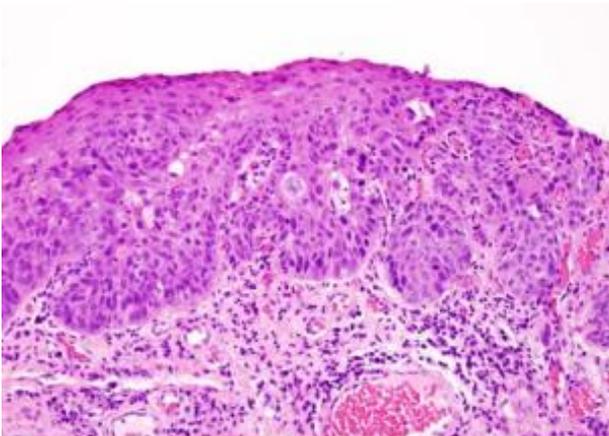


Figura 1.3 Displasia epitelial severa. La atipia citológica se extiende hasta el tercio superior del epitelio. Existe interrupción de la arquitectura normal del epitelio y los clavos epiteliales son prominentes.⁵²

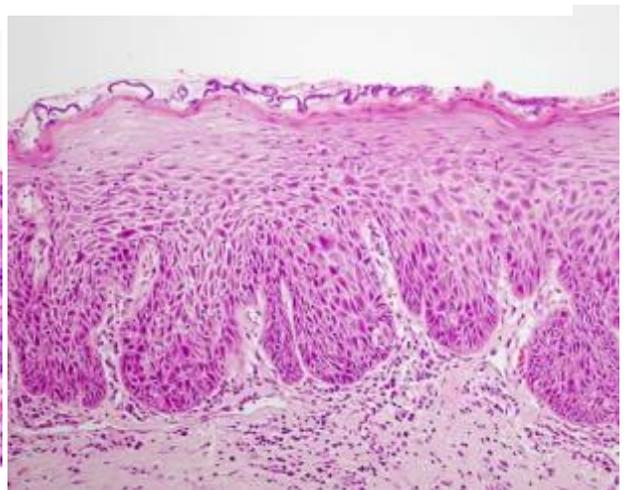


Figura 1.4 En este caso, las células atípicas están confinadas a los dos tercios inferiores del epitelio, pero los cambios citológicos son severos y las clavijas de rete bulbosas son prominentes. Displasia severa.⁵²

Carcinoma in situ

El carcinoma in situ es el estadio más grave de la displasia epitelial, que afecta a todo el espesor del epitelio, permaneciendo intacta la membrana basal epitelial. Es similar al carcinoma epidermoide, salvo que, desde un punto de vista arquitectónico, la membrana basal epitelial permanece intacta y no hay una invasión del tejido conjuntivo. Cuando las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal y se proliferan hacia el tejido conjuntivo, haciendo posible que se produzcan metástasis a distancia, el carcinoma in situ se convierte en carcinoma epidermoide.

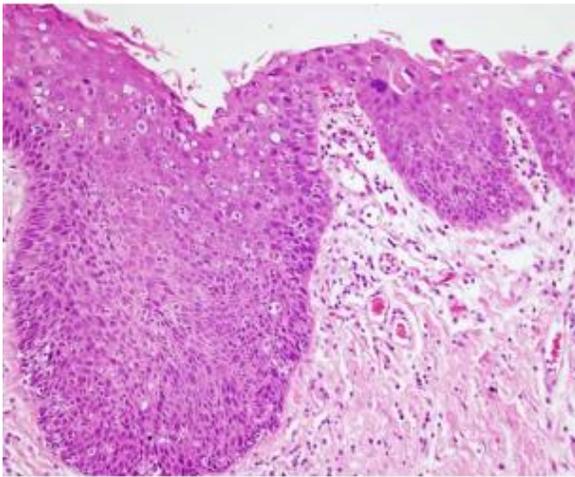


Figura 1.5 Carcinoma in situ. La arquitectura del epitelio está casi completamente alterada y las células con núcleos atípicos e hiper cromáticos se ven entre las células superficiales. Sin embargo, todavía hay evidencia de maduración con algo de queratina en la superficie.⁵²

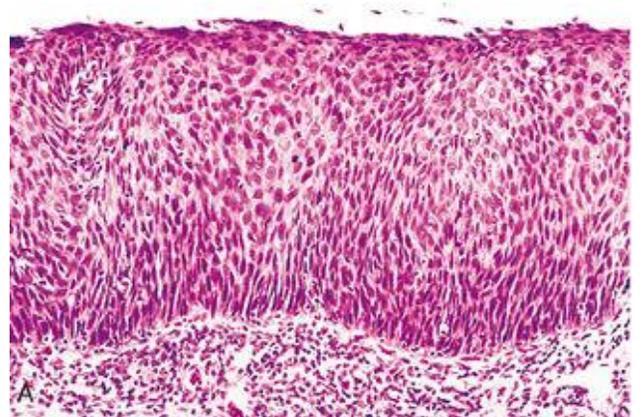


Figura 1.6 Carcinoma in situ. En esta imagen a pequeño aumento, se advierte cómo el epitelio está completamente reemplazado por células displásicas atípicas. No hay una diferenciación ordenada de las células escamosas. La membrana basal se encuentra intacta y no existe tumor en el estroma subepitelial.⁴²

Carcinogénesis

La proliferación, diferenciación y finalmente la apoptosis de las células epiteliales son mecanismos estrictamente regulados que mantienen la estructura y función normales de la mucosa oral. Dentro del compartimento progenitor (ubicado dentro de las células basales e inmediatamente supra basales), las unidades proliferativas epiteliales postuladas que contienen células madre experimentan autorrenovación y, por división asimétrica, producen queratinocitos hijos para la diferenciación terminal. La falta de marcadores biológicos confirmados impide la identificación confiable de las células madre epiteliales orales, lo cual es lamentable, ya que es probable que sean el foco de la carcinogénesis inicial.⁶

La carcinogénesis es el mecanismo por el cual se desarrolla una neoplasia maligna. La transformación de la mucosa oral escamosa estratificada normal en tejido premaligno y posteriormente maligno es poco conocida, aunque se sabe que es un proceso complejo, de múltiples etapas y factores, en el que las alteraciones genéticas acumuladas alteran el funcionamiento normal de los oncogenes y genes supresores de tumores.⁶

La génesis y el desarrollo tumoral son el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en nuestro ADN y en donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican las proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. La alteración del ciclo celular se caracteriza en su fase más temprana por desregulación, aumento de la proliferación y cambios en la diferenciación, reparación del ADN, apoptosis e inmunidad celular.⁷

La adquisición de alteraciones genéticas, fenotípicas y funcionales en las células madre conduce a la pérdida de la contención del ciclo celular normal iniciando la transición de la hiperplasia benigna a la desmaduración y la formación de tejido displásico.⁶

La iniciación o activación del tumor empieza cuando el ADN de la célula o de una población de células se daña por la exposición a factores carcinogénicos, tanto endógenos como exógenos; la sensibilidad de las células mutadas respecto a su microambiente puede alterarse e iniciarse un crecimiento más rápido que en las células no alteradas.⁷

Esta acción está muy relacionada con el sitio anatómico en el que se desarrolla la activación del tumor. Por ejemplo, se ha demostrado una actividad significativamente mayor y una prolongación de la síntesis de ADN en fase S en el piso de la boca y la lengua ventrolateral, sitios que se sabe son predilectos para el desarrollo de COCE, en cambio, las zonas de bajo riesgo como la mucosa palatina y el dorso de la lengua mostraron una reducción correspondiente en la actividad epitelial. Por lo tanto, los sitios del piso de la boca y la lengua ventrolateral tienen una mayor susceptibilidad a la displasia.⁶

Alteración del ciclo celular

La progresión del tumor se caracteriza por una acumulación de alteraciones en los genes encargados de la regulación de la homeostasis celular, como los oncogenes, genes supresores de tumores y los genes reparadores de ADN.⁷

La mayoría de los oncogenes participa en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como en la capacidad de diseminación y metástasis de las células neoplásicas. También codifican proteínas llamadas

oncoproteínas, similares a los productos normales de los protooncogenes, salvo que las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes y su producción no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas. Los factores de crecimiento estimulan la proliferación de las células normales y se cree que muchos de ellos intervienen en la tumorigénesis.⁷

Normalmente los receptores de factores de crecimiento son proteínas transmembrana que sufren una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la mitosis.

La proliferación celular puede seguir los siguientes pasos:

1. Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico existente en la membrana celular.
2. Activación del receptor del factor de crecimiento que, a su vez, activa a varias proteínas transductores de señales existentes en la capa interna de la membrana plasmática.
3. Transmisión por el citosol de la señal transducida hasta que llega al núcleo. Inducción y activación de los factores reguladores de núcleos que inician la transcripción del ADN.
4. Paso de la célula al ciclo celular, por el que progresa hasta que se produce su división.⁷

Sin embargo, las versiones oncogénicas de estos receptores de factores de crecimiento sufren activaciones persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis.⁷

Factores de riesgo

La etiología del COCE es multifactorial. El tabaco y el alcohol son dos de los factores más importantes, incluso usados conjuntamente, ya que aumentan de una manera drástica el riesgo de padecer COCE, debido a su efecto sinérgico.⁸

Tabaco

El tabaco es considerado como el factor de riesgo más potente para desarrollar COCE incluso en adultos jóvenes. Los carcinógenos más importantes en el humo del tabaco son el hidrocarburo aromático benzopireno y las nitrosaminas, el 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1 butanona (NNK) y la N-nitrosornicotina (NNN). Estudios en animales han demostrado que NNK y NNN en los productos de tabaco causan tumores de la cavidad oral, pulmón, esófago y páncreas. NNK, NNN y sus metabolitos se unen covalentemente con el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células madre de queratinocitos que forman aductos de ADN. Estos aductos son responsables de mutaciones críticas involucradas en la replicación del ADN. Así, los componentes del tabaco tienen un papel importante en la carcinogénesis química.¹⁰

Muchas personas comienzan a consumir tabaco a principios de la adolescencia, por lo tanto, el riesgo de COCE es alto a la edad de 40 años. La presentación de tabaco sin humo disponible en el mercado conlleva un mayor riesgo que el tabaco para fumar con humo debido al efecto combinado de los ingredientes presentes en ellas. La mayoría de los ingredientes son extractos y concentrados de nuez de areca y tabaco. El uso de productos de tabaco sin humo provoca el contacto directo de carcinógenos con el epitelio oral durante un período más largo, ya que muchos de estos productos se mantienen dentro del vestíbulo. La forma sin humo de tabaco se puede considerar como un fuerte factor de riesgo independiente para el COCE.¹⁰

Alcohol

El alcohol aumenta el riesgo de padecer COCE por efectos locales y sistémicos. Tiene un papel sinérgico con el tabaco en la carcinogénesis oral, ya que aumenta la permeabilidad de la mucosa oral al causar atrofia epitelial. Esto permite una penetración más fácil de carcinógenos.¹⁰

El principal metabolito del alcohol es el acetaldehído que puede inducir daño al ADN, intercambio de cromátidas hermanas y mutación genética. El acetaldehído puede inhibir la enzima 6-metilguanitransferasa, responsable de la reparación de lesiones causadas por agentes alquilantes. Los efectos sistémicos se deben principalmente a la deficiencia nutricional y al daño hepático inducido por el alcohol que resulta en una respuesta inmune reducida.¹⁰

Traumatismos

La irritación mecánica persistente por prótesis mal ajustadas o dientes afilados puede causar daño al ADN que eventualmente resulta en la formación de COCE. El aumento de la actividad de la poli-ADP ribosa polimerasa en casos con trauma crónico apoya este mecanismo.¹⁰

La teoría alternativa sugiere que el trauma mucoso crónico resulta en inflamación. Se liberan mediadores químicos como citoquinas, prostaglandinas y factores de necrosis tumoral que conducen al estrés oxidativo. Esto podría desencadenar cambios genéticos y epigenéticos que causan daño al ADN, inhibiendo su reparación, alterando los factores de transcripción, previniendo la apoptosis y estimulando la angiogénesis, resultando finalmente en COCE. También las irritaciones constantes dañan el epitelio y pueden reducir su función de barrera haciéndolos más susceptibles a los carcinógenos.¹⁰

Genética

Los individuos con síndromes heredados como la anemia de Fanconi, síndrome de Li Fraumeni, epidermólisis bullosa, disqueratosis congénita, xerodermia pigmentosa, y el síndrome de Blooms reportan para una mayor susceptibilidad a la transformación viral, mutágenos, reparación defectuosa del ADN. Estas personas presentan inestabilidad cromosómica y defectos del sistema inmunitario.¹⁰

Conllevan un riesgo elevado de neoplasias malignas secundarias, incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), a una edad temprana. Las mutaciones que son responsables de CCECC en pacientes sindrómicos son las mismas que se desarrollan en la población general.¹⁰

Estos incluyen la inactivación de genes supresores de tumores (TP53, p16, FANCA-M) o la expresión aberrante de oncogenes (familia de genes ras y myc, int-2, hst-1, ciclina D1, receptor del factor de crecimiento epidérmico y Bcl-2). Los investigadores sugieren firmemente realizar un examen completo y estandarizado de la cavidad oral y una consulta genética de individuos jóvenes con tales enfermedades sistémicas.¹⁰

Deficiencia nutricional

Los micronutrientes actúan por sus efectos antioxidantes uniendo y diluyendo carcinógenos en el tracto digestivo. La anemia crónica por deficiencia de hierro puede causar atrofia de la mucosa y aumentar la susceptibilidad a los carcinógenos. Los efectos anticancerosos de las verduras y frutas frescas se deben a su contenido de carotenoides, vitamina A, vitamina C, ácido fólico, flavonoides, fitosteroles, fibras y otros.¹⁰

Estos resultados pueden ser sobreestimados demasiado, ya que muchos de los fumadores y bebedores por lo general tienden a consumir menos frutas y

verduras. Los pescados y mariscos contienen ácidos grasos poliinsaturados, sales minerales y proteínas que podrían inhibir la progresión del tumor a través de sus efectos antiinflamatorios e inhibición de los radicales libres de oxígeno.¹⁰

Periodontitis crónica

La periodontitis crónica es una enfermedad crónica infecciosa e inflamatoria que destruye el tejido periodontal, y es altamente prevalente en ambos sexos y en mayores de 40 años. Está asociada con el aumento de la presencia de las bacterias del grupo rojo en la placa subgingival *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*, que desencadenan una respuesta inflamatoria activando la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero, y esta es la razón por la cual se cree que se asocia con COCE.¹¹

La participación de la periodontitis en la progresión de COCE se puede entender, debido a que en la periodontitis se destruyen tejidos blandos y duros de la boca, activándose la actividad osteoclástica oral, que favorece la invasión de las células tumorales a tejidos adyacentes. Además, la periodontitis induce una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado que puede ser una vía de la promoción de la carcinogénesis para COCE.¹¹

Virus del papiloma humano

Los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) se asocian más comúnmente con COCE. Las propiedades oncogénicas del VPH se atribuyen a las proteínas virales E6, E7 y E5 que actúan a través de la interrupción de los genes supresores de tumores p53 y Rb. El VPH se ha identificado como un importante contribuyente para el carcinoma de células escamosas (CCE) orofaríngeo en adultos jóvenes; pero sólo una pequeña fracción de la CCE de cavidad oral se ha demostrado que está relacionado con el VPH incluso en pacientes jóvenes no fumadores no alcohólicos.¹⁰

Se ha encontrado que el comportamiento sexual de alto riesgo, incluido el sexo oral y genital, está asociado con la transmisión de infecciones por VPH entre los sitios orales y genitales. La inmunodeficiencia (p. ej., infección por VIH) y el tabaquismo parecen aumentar el riesgo de infección oral por VPH, p. ej., hacen que las infecciones sean más propensas a persistir. La persistencia del virus podría ser el factor crítico para el desarrollo de enfermedades relacionadas con el VPH.¹⁷

Enjuagues orales con alcohol

Acetaldehído, el metabolito genotóxico del etanol media su carcinogenicidad. Muchos enjuagues orales comúnmente utilizados también contienen 5-27% de etanol. Dirk et al encontraron que el alcohol que contienen los enjuagues orales aumentó temporalmente las concentraciones de acetaldehído salival similares a las encontradas después de la ingesta de bebidas alcohólicas. Aunque el enjuague oral no puede considerarse un factor de riesgo independiente, puede aumentar el riesgo de COCE en asociación con otros factores cancerígenos.¹⁰

Estrés

El estrés crónico induce niveles más altos de catecolaminas en la sangre a través de dos mecanismos; eje hipofisario del hipotálamo (HPA) media la liberación de cortisol y el sistema nervioso simpático media la liberación de norepinefrina. El cortisol elevado posteriormente da lugar a la proteína de choque térmico -70 (HSP-70) sobre la expresión. La apoptosis inhibida de HSP-70 permite que las células tumorales escapen la vigilancia inmunitaria y desarrollen resistencia a la quimioterapia. El estrés crónico también da lugar a un aumento del tamaño del tumor, niveles elevados de metaloproteinasas de matriz -2 (MMP2) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y un crecimiento más invasivo de células de carcinoma oral en un modelo de ratón con estrés experimental.¹⁰

Se sugiere que la catecolamina y el glucocorticoide podrían estimular la progresión del tumor bajo estrés crónico. Otro estudio informó que la noradrenalina podría mejorar las células madre cancerosas como el fenotipo y aumentar la expresión de marcadores de células madre. La administración de noradrenalina aumentó el crecimiento del tumor mientras que las inyecciones del inhibidor del receptor de adrenalina β_2 bloquearon esto.¹⁰

CAPÍTULO 2. ASPECTO CLÍNICO Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL COCE

- Condición precancerosa. Enfermedad o hábito del paciente que no altera necesariamente la apariencia clínica del tejido local, pero se asocia con un riesgo mayor que el normal de lesión precancerosa o desarrollo de carcinoma en ese tejido.
- Trastorno potencialmente maligno. Lesión, enfermedad o afección asociada con un riesgo mayor que el normal de desarrollar malignidad.
- Potencial de transformación maligna. El riesgo de que el carcinoma esté presente en una lesión o condición premaligna ya sea en el diagnóstico inicial o en el futuro (generalmente expresado en porcentajes). El potencial de mucosa sin lesiones o condiciones premalignas se llama normal.
- Riesgo relativo. Una medida epidemiológica específica de la asociación entre la exposición a un factor particular y el riesgo de adquirir una enfermedad, expresada como una proporción de la incidencia o prevalencia de una enfermedad entre los expuestos y los no expuestos al factor.

Desordenes potencialmente malignos

En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificaba los tumores de la cavidad oral en lesiones y estados precancerosos por ser factores de riesgo para la progresión del cáncer. Pindborg y colaboradores en 1997, con la colaboración de la OMS, plantearon una nueva clasificación en la que

diversificaron las lesiones precancerosas, tanto por su aspecto clínico como histológico, y detallaron las condiciones precancerosas. Incluyeron la leucoplasia, la eritroplasia, la queilitis actínica y el liquen plano oral. Más adelante, en el 2005, la OMS, junto con un comité de expertos en Reino Unido, sugirió remplazar esa terminología por desórdenes potencialmente malignos (DPM). Este término se emplea para describir las alteraciones morfológicas de la mucosa oral que anteceden a una lesión maligna, esto es, condiciones patológicas que implican a la vez un potencial de malignización y un indicador riesgo de neoplasias malignas.¹²

La escisión quirúrgica es el tratamiento invasivo de elección para las DPM. Los factores que influyen en el tipo de terapia incluyen factores de riesgo de malignidad (edad, sexo y hábitos) y factores de riesgo de lesión (clasificación, tamaño, morfología, tasa de transformación maligna y localización). Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen la escisión tradicional, la criocirugía y la ablación láser de dióxido de carbono (CO₂). El tratamiento no quirúrgico entra en la categoría de observación.⁴⁸

Leucoplasia

Según la definición original de la OMS, leucoplasia oral (leuko = blanco; plakia = parche) representa "un parche o placa blanca que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como cualquier otra enfermedad." El término es estrictamente clínico y no implica una alteración específica del tejido histopatológico. La leucoplasia se observa clínicamente como una lesión única en forma de placa o verrugosidad localizada, que abarca una amplia área de la mucosa oral.^{12 y 49} Debe tenerse en cuenta que la displasia epitelial oral no tiene una apariencia clínica específica y que el término no debe utilizarse como descriptor clínico de una lesión blanca.¹³

Antes de hacer el diagnóstico de leucoplasia, se deben descartar las siguientes lesiones orales blancas:

Tabla. Lesiones orales blancas⁴¹

<u>Del desarrollo</u>	<u>Infecciosas</u>
Nevo esponjoso blanco	Candidiasis
Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria	Leucoplasia vellosa
Disqueratosis congénita, paquioniquia congénita)	Sífilis oral secundaria
<u>Reactivas</u>	<u>Inmune mediada y autoinmune</u>
Queratosis de retención (p. ej., lengua peluda)	Liquen plano oral idiopático
Lesiones traumáticas/queratosis	Reacción de hipersensibilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Leucoedema • Morsicatio buccarum • Queratosis de cresta alveolar benigna 	liquenoide
Lesiones de contacto inducidas por químicos	Enfermedad de injerto contra huésped crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Descamación de contacto • Queratosis de tabaco sin humo 	Lupus eritematoso
Estomatitis nicotínica	Glositis migratoria
	<u>Preneoplásico y neoplásico</u>
	Leucoplasia
	Carcinoma de células escamosas orales
	<u>Metabólico</u>
	Queratosis inducida por palifermina
	Estomatitis urémica

La leucoplasia tiene una apariencia clínica variada y tiende a cambiar con el tiempo. La leucoplasia aparece como una placa plana ligeramente elevada, gris o blanca, que puede ser algo translúcida, fisurada o arrugada. Generalmente con bordes marcadamente, pero ocasionalmente puede mezclarse gradualmente en la mucosa normal.⁴⁹

Se conocen dos tipos clínicos principales de leucoplasia, la homogénea y la no homogénea. La distinción de estos es puramente clínica, basada en el

color de la superficie y características morfológicas (grosor), y tiene alguna influencia en el resultado o pronóstico.

- Las *lesiones homogéneas* son planas, delgadas y exhiben grietas superficiales de la superficie de la queratina. El riesgo de transformación maligna es relativamente bajo.
- Las *lesiones no homogéneas* con llevan un riesgo mucho mayor de transformación maligna; las variedades no homogéneas incluyen:
 - Eritroleucoplasia: blanco y rojo, pero conservando predominantemente carácter blanco.
 - Nodulares: pequeños tumores polipoides, excrecencias redondeadas de color rojo o blanco.
 - Verrugoso: aspecto de la superficie arrugada u ondulada.^{12 y 13}
 - Leucoplasia proliferativa verrugosa (LPV): múltiples placas queratósicas con proyecciones superficiales ásperas.⁴⁹



Figura 2.1 Leucoplasia verrugosa proliferativa que afecta a la encía y a la mucosa alveolar.⁴⁴

Aunque las lesiones típicamente comienzan como hiperqueratosis planas simples que son indistinguibles de la leucoplasia ordinaria, la LPV exhibe un crecimiento persistente, eventualmente volviéndose exofítica y verrugosa. A medida que las lesiones progresan, pueden pasar por un estadio indistinguible del carcinoma verrugoso, pero más tarde generalmente desarrollan displasia y se transforman en carcinoma escamoso de células en toda regla (a menudo dentro de los 8 años del diagnóstico inicial de LVP).⁴

Los análisis citológicos e histopatológicos de la leucoplasia oral muestran desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial, hasta una displasia severa con atrofia o hiperplasia epitelial. Se puede observar la expresión de un trastorno de maduración en el epitelio oral. Además, presentan características morfológicas y citológicas semejantes a las del carcinoma de células escamosas, con la diferencia de que no hay infiltración del tejido conectivo.¹²

Eritroleucoplasia

En el 2007, las lesiones mixtas blancas y rojas se consideraron una entidad separada bajo el término de eritroleucoplasia.

Estas son lesiones mixtas de color blanco y rojo (moteado) pero conservando un carácter predominantemente blanco, anteriormente denominadas leucoplasia moteada, a diferencia de leucoplasia o eritroplasia, puede tener un margen irregular. Un componente rojo en la leucoplasia indica una posible colonización por especies de candida y un mayor riesgo de displasia y/o malignidad. El paciente puede experimentar dolor, a menudo como resultado de la colonización por hifas de cándidas.^{43, 44 y 48}



Figura 2.2 Lesión de eritroleucoplasia que afecta el margen lateral de la lengua con áreas mixtas de color blanco y rojo dentro de la lesión. Los bordes son irregulares.⁴⁴

Eritroplasia

La eritroplasia se caracteriza por ser una lesión eritematosa como una mancha, placa o, en algunos casos, atrofia, que puede ser plana o deprimida, de superficie lisa o con una leve elevación, de bordes bien definidos, usualmente única, no mayor de 1,5 cm, y de aspecto inflamatorio. Se ubica sobre una mucosa habitualmente atrófica, sin presencia de queratina, con una tonalidad roja a causa de la fina capa de epitelio que trasluce la microvascularización. Puede o no haber presencia de un componente leucoplásico que, cuando está presente, se denomina eritroleucoplasia. Esta lesión por lo general es asintomática; sin embargo, algunas veces suele acompañarse con sensación de ardor o dolor. Los sitios más afectados son el piso de la boca, el paladar blando, la mucosa yugal, la cara ventral de lengua y las amígdalas.¹²



Figura 2.3 Eritroplasia que afecta el paladar blando. En la biopsia, se observó displasia severa.⁴⁴

La forma clínica de la eritroplasia puede variar según el grado de inflamación que presente y su aspecto granular. Se manifiesta como una lesión de color rojo-aterciopelado de mucosa normal o en algunos casos queratósica, de superficie granular, que sangra con facilidad. Es inusual encontrar en estas lesiones áreas ulceradas, duras y de crecimiento exofítico.¹²

La eritroplasia oral presenta una tasa de malignización mayor que los demás desórdenes. El alto riesgo de transformación maligna se fundamenta en la presentación histológica de la eritroplasia oral de *carcinoma in situ*, epitelio con displasia severa o un carcinoma microinvasivo, que es la manifestación más temprana.¹²

Fibrosis submucosa oral

La fibrosis submucosa oral se caracteriza por fibrosis de la mucosa oral. En casos de moderados a avanzados, la fibrosis también puede involucrar la orofaringe y el tercio superior del esófago. La fibrosis submucosa oral se define como "Una enfermedad crónica e insidiosa que afecta a la mucosa oral, que inicialmente resulta en la pérdida de fibroelasticidad de la lámina propia y a medida que avanza la enfermedad, resulta en fibrosis de la lámina propia y la submucosa de la cavidad oral junto con atrofia epitelial."⁴³



Figura 2.4 Fibrosis palatina vista en un paciente con fibrosis submucosa oral moderadamente avanzada.⁴⁴

Las características clínicas en el momento de la presentación de la fibrosis submucosa oral dependen del estadio de la enfermedad. Se caracteriza generalmente por los pacientes, como una sensación de ardor de la mucosa oral e intolerancia a los alimentos picantes. Los signos iniciales incluyen una mucosa coriácea, palidez, pérdida de las papilas de la lengua, petequias y

ocasionalmente vesículas. A medida que la enfermedad progresa se desarrollan bandas fibrosas en los labios, la mucosa de la mejilla y el paladar blando y esta característica distintiva conduce a una abertura oral limitada.⁴³

Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea sistémica que comúnmente afecta la mucosa oral, pero también puede afectar la piel, las uñas, el cuero cabelludo y la mucosa vaginal. Por lo general se manifiesta en la tercera a séptima década de vida. La enfermedad tiene una fuerte predilección femenina. Intraoralmente, la mucosa oral, la lengua y la encía son los sitios más comunes; las lesiones suelen ser bilaterales y simétricas. La fisiopatología se entiende actualmente como una destrucción autoinmune mediada por células T de las células basales del epitelio.⁴⁸



Figura 2.5 Liquen plano reticular oral que afecta a la parte posterior de la cavidad oral.⁴⁴

En la cavidad oral, aparece de diversas formas, por ejemplo, reticular, papilar, placa, bulla, atrófica y erosiva. La forma clásica de liquen plano es el tipo reticular. Se presenta como un encaje interconectado de líneas blancas ligeramente elevadas, delgadas, llamadas estrías de Wickham, que son patognomónicas para liquen plano.⁴⁸

El tratamiento primario para liquen plano es con corticosteroides tópicos, como la acetónido de triamcinolona y la beclometasona. La terapia de

segunda línea incluye otros agentes tópicos, como retinoides, ciclosporina, inhibidores de la calcineurina y posiblemente terapia fotodinámica.⁴⁸

Características clínicas de un COCE

El COCE generalmente se desarrolla como una lesión erosiva, ulcerada, verrugosa, nodular o granular con placa blanca o roja, después muestran varios signos como úlcera, indurado y formación de tumores en progresión. Las lesiones son siempre asintomáticas en las primeras etapas, aunque los síntomas generales varían según el sitio de la lesión. El dolor y la sensibilidad sólo se desarrollan cuando una lesión ulcerada se infecta secundariamente o si la lesión involucra un nervio sensorial. En las últimas etapas, los síntomas de la lesión incluyen dolor debido a la infección secundaria o compromiso de los nervios sensoriales en la región, salivación excesiva, dificultad para hablar, masticar, deglutir, y hemorragia que generalmente se manifiesta como saliva contaminada por la sangre.¹⁵

Las lesiones tempranas pueden ser sutiles y aparecer como áreas planas y descoloridas (leucoplasia o eritroplasia). Una úlcera no cicatrizante es la presentación más común. Los tumores avanzados pueden presentarse con invasión de estructuras vecinas que causan movilidad dental, trismus, cambio sensorial, otalgia referida y aumento de tamaño del cuello.⁵⁰

Las características clínicas principales del COCE son:

- a. Indurado: lesión con superficie mucosa elevada e induración extensa causada por la submucosa y la invasión profunda de células tumorales.¹⁵



Figura 2.6 Carcinoma oral de células escamosas del borde lateral de la lengua que muestra crecimiento exofítico con borde elevado e indurado.¹⁵

- b. Úlcera: es una lesión erosiva o con pérdida de la continuidad, levemente definida con bordes elevados o enrollados e induración extensa profunda.¹⁵



Figura 2.7 Carcinoma oral de células escamosas de la lengua que muestra una úlcera central con bordes indurados.¹⁵

- c. Granular: lesión granulomatosa con crecimiento exofítico con múltiples nódulos, superficie de aspecto granular e induración moderadamente profunda.¹⁵



Figura 2.8 Carcinoma oral de células escamosas de la lengua que muestra una superficie granular con crecimiento exofítico.¹⁵

- d. Leucoplasia: placa blanca, irregular y ligeramente gruesa que carece de induración profunda que puede estar erosionada o ulcerada.¹⁵



Figura 2.9 Carcinoma oral de células escamosas de la lengua que muestra una leucoplasia bien delimitada.¹⁵

- e. Papilar: lesión blanca y firme con zonas induradas, moderadamente profunda, que adquiere una forma verrugosa, con proyecciones papilomatosas.¹⁵



Figura 2.10 Carcinoma oral de células escamosas de la mucosa bucal que muestra la característica papilar y el patrón de crecimiento clínico exofítico.¹⁵

Estas características están basadas en su patrón de crecimiento clínico, evaluando sus aspectos clínicos y la palpación digital o manual.¹⁵

Localización

Las diferencias geográficas y regionales en la distribución intraoral del carcinoma oral de células escamosas son comúnmente reconocidas. Los

carcinogénicos ambientales y las costumbres locales probablemente contribuyen al patrón de distribución del sitio para cualquier población.¹⁴

Se han demostrado que tres áreas intraorales específicas más predispuestas a desarrollar carcinoma de células escamosas en bebedores y fumadores. El suelo de la boca, la lengua ventrolateral y el complejo paladar blando (paladar blando propiamente dicho, aspecto lingual del triángulo retromolar y pilares tonsilares anteriores) deben considerarse sitios de alto riesgo.¹⁴

Con menor frecuencia, el punto de origen es la zona de la encía y reborde alveolar. La mucosa yugal, especialmente por encima de la línea oclusal, se ve afectada raras veces. En comparación con otras localizaciones intraorales, son relativamente raros los carcinomas originados en el paladar duro y el dorso de la lengua.²

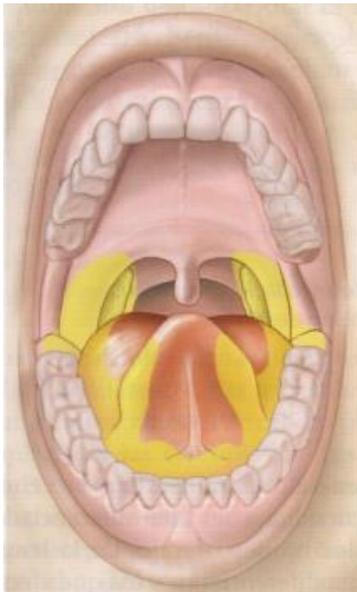


Figura 2.11 Esquema de la zona Intraoral en forma de «herradura», que es más propensa al desarrollo de COCE. Está constituida por la parte anterior del suelo de la boca, los bordes laterales de la lengua, los pilares faríngeos y la parte lateral del paladar blando.²

Lengua

Las lesiones tempranas de la superficie lateral de la lengua suelen estar localizadas en los tercios medio y posterior, y constituyen la localización del 25% del total de carcinomas de células planas orales y del 50% de las

lesiones intraorales. Comúnmente las lesiones aparecen como áreas de leucoplasia que se ulceran pronto y desarrollan bordes elevados. Otras lesiones pueden empezar como zonas localizadas de eritema o nodulares. Las lesiones avanzadas se ulceran y producen una induración extensa del tejido circundante, llevando frecuentemente a la inmovilidad de la lengua y alteración del habla. La mayoría de las lesiones del borde lateral de la lengua son carcinomas de células planas moderadamente diferenciados. La metástasis se presenta, de forma temprana en el curso de la enfermedad, y se extienden a los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales profundos.²



Figura 2.12 Paciente con carcinoma epidermoide de la parte lateral de la lengua: lesión ulcerada irregular, con bordes elevados e indurados.³⁶

Piso de boca

El piso de la boca constituye la localización de alrededor de un 20% del total de carcinomas orales y la tercera localización más frecuente del total de COCE. El aspecto clínico de las lesiones tempranas o iniciales del piso de boca empieza por lo general como un área de eritroplasia, que evoluciona gradualmente a una úlcera central de forma irregular. Cuando las lesiones avanzan, el área se convierte en nodular e indurada, e invade los tejidos más profundos. En las lesiones avanzadas, son frecuentes la fijación de la lengua y la extensión sobre la encía. La mayoría de las lesiones de esta área son moderadamente diferenciadas y metastatizan relativamente pronto al

triángulo submandibular y a los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior.²



Figura 2.13 Carcinoma oral de células escamosas del piso de boca, ulcerado y el tipo endofítico de patrón de crecimiento clínico.¹⁵

Paladar blando

Las lesiones en esta localización representan aproximadamente un 15% de los COCE. Las lesiones son eritroplásicas o incluyen una mezcla de zonas con aspecto de placas de color rojo y blanco. La invasión suele producirse antes de ser visible la úlcera. La mayoría de las lesiones son moderada o pobremente diferenciadas, e invaden a menudo las estructuras más profundas y metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales y yugulares antes de que existan grandes úlceras o nódulos.²



Figura 2.14 Carcinoma oral de células escamosas del paladar duro que muestra la característica ulcerada.¹⁵

Encía y cresta alveolar

Las lesiones de encía y cresta alveolar representan del 4 al 6% del carcinoma intraoral y tienen comúnmente el aspecto inicial de una leucoplasia verrucosa o de una úlcera con bordes elevados. La mandíbula se afecta más a menudo que el maxilar; la mayoría de las lesiones se presentan en las áreas posteriores. Las lesiones suelen ser bien diferenciadas e invaden el hueso subyacente, a menudo a través del ligamento periodontal, cuando existen dientes. Signos de presentación comunes son la amplia movilidad y la pérdida temprana dental en ausencia de enfermedad periodontal avanzada y alveólos que ya no cicatrizan después de la extracción. En la mandíbula, la metástasis suele afectar a los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales.²

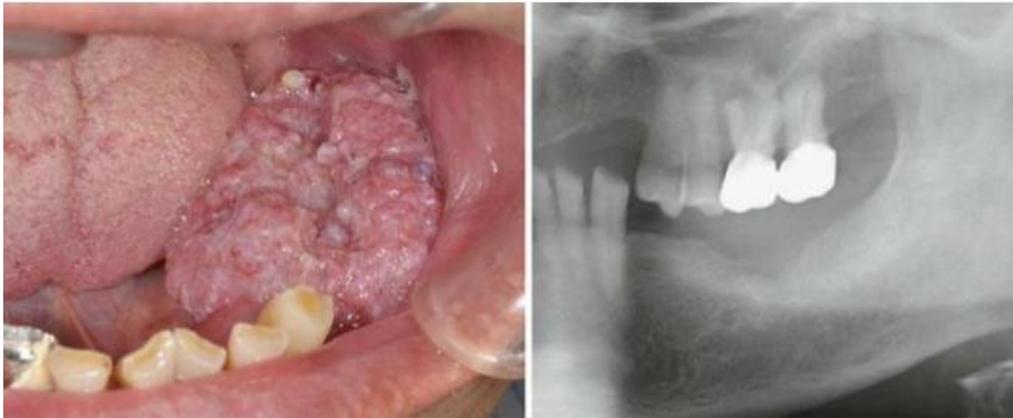


Figura 2.15 Carcinoma oral de células escamosas de la encía inferior que muestra la característica granular, el tipo exófitico de patrón de crecimiento clínico y resorción ósea.¹⁵

Métodos de diagnóstico

Exploración de la cavidad oral

La exploración es el primer contacto que se tiene clínicamente con la cavidad oral del paciente. Ésta, nos dará la pauta a seguir en el diagnóstico de alguna variación de lo normal o enfermedad de los tejidos duros/blandos para prevenir o rehabilitar adecuadamente.⁴⁵

Antes de comenzar, el paciente debe estar semisentado cómodamente con la cabeza apoyada. El instrumental básico consiste en una buena fuente de luz, ya sea directa (por medio de una lámpara o luz natural) o indirecta (espejo dental o espejo frontal). También se deberá contar con instrumental para desplazar tejidos blandos, como un espejo dental o un bajalenguas y siempre utilizar guantes.⁴⁶

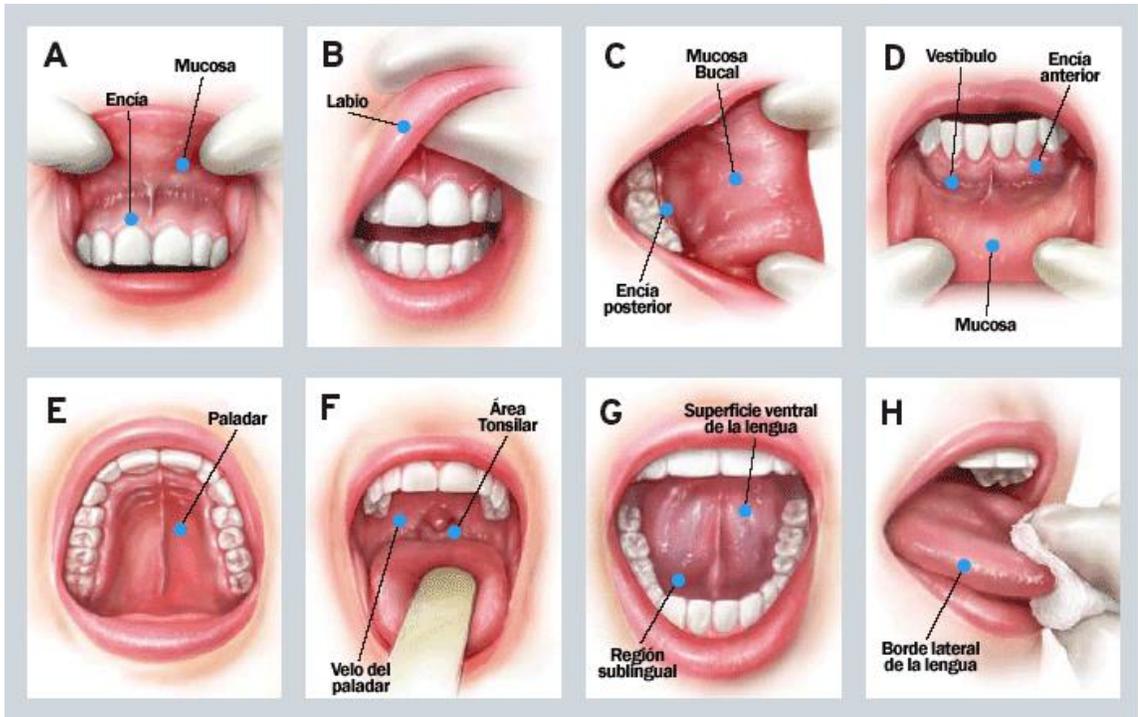


Figura 2.16 Orden de la exploración intraoral.³⁴

El examen físico debe ser metódico y sistemático. Como se muestra a continuación:

Labios

El examen de los labios comienza con la inspección de la forma, la textura, el volumen, la simetría y la coloración. Se palpa en búsqueda de zonas elevadas, deprimidas o cambios en la textura de la piel del labio. Se continúa con la mucosa labial, revirtiendo los labios con los dedos del examinador y

realizando la palpación bidigital tanto de la mucosa labial inferior como superior.⁴⁵



Figura 2.17 Palpación bidigital del labio superior en boca sana.⁴⁶

Surcos vestibulares y mucosa bucal (antes yugal o carrillos)

En esta zona es importante notar textura, humedad, coloración e indemnidad anatómica. Se palpa bidigitalmente las mejillas. Es importante identificar el orificio de la papila parotídea donde desemboca el conducto parotídeo de Stenon ubicado en la mucosa bucal a nivel del segundo molar superior. El flujo salival es normalmente constante, claro y de consistencia acuosa. El flujo puede ser purulento o estar ausente en caso de una sialoadenitis, mientras que por ejemplo en el síndrome de Sjögren es sumamente espeso.⁴⁵



Figura 2.18 Inspección de la mucosa yugal.⁴⁷

Paladar duro y blando

Se solicita al paciente que abra la boca mientras hiperextiende el cuello. Se palpa la papila incisiva, las rugas palatinas y la parte anterior y posterior del rafe palatino, la fóvea palatina y el surco gingivopalatino. Se deprime con el espejo la base de la lengua y se le pide al paciente que pronuncie una “A” prolongada. Debe ser revisada la pared posterior de la cavidad oral, delimitada por el borde inferior del velo del paladar y la base de la lengua, limitada a los lados por el arco palatogloso (antes pilares).

Por último, se revisa la úvula, el paladar, los arcos palatogloso y palatofaríngeo, y en medio, la fosa tonsilar, y la pared posterior de la porción oral de la faringe (antes orofaringe).⁴⁵



Figura 2.19 Inspección del paladar.⁴⁷

Lengua

En la lengua se evalúa el tamaño, la movilidad, la simetría y las posibles alteraciones de la mucosa lingual. Se observan las partes anatómicas, la base o raíz, la punta, la cara dorsal, la cara ventral y sus bordes. Se sujeta firmemente con una gasa la lengua, sin lastimar al paciente para realizar movimientos de lateralidad para observar sus caras y bordes. Es importante revisar los bordes, las papilas foliadas en la parte más posterior, localizar las papilas caliciformes, agujero ciego, V lingual y la parte posterior de la tonsila lingual (antes amígdala).

Finalmente se revisan las venas linguales profundas (antes raninas), el frenillo, las glándulas linguales anteriores (punta de la lengua) y los conductos excretores que se abren en pequeños nódulos en los pliegues fimbriados. Y recordar que las glándulas linguales anteriores también se reconocen como glándulas salivales menores accesorias (Blandin y Nuhn).⁴⁵



Figura 2.20 Los bordes laterales de la lengua se examinan con la lengua sacada y sujetándola con una gasa.⁴⁷

Dientes y encía

En esta zona se revisa el color, la morfología, la simetría, la posición, el tamaño, la movilidad y la presencia de dolor. Se registran alteraciones (número, forma, color y tamaño) de los dientes. Se verifica el color de la encía, si cubre el arco dentario y si está adherido al cuello de los dientes, se anota el color, la textura y la humedad.⁴⁵



Figura 2.21 Inspección y palpación de dientes y encías.⁴⁶

Piso de boca

La porción anterior del piso de la boca se visualiza fácilmente, la porción posterior necesita movilizar la lengua. La carúncula sublingual por donde drenan las glándulas salivales sublinguales se encuentra en la región anterior del piso de la boca y los conductos de las glándulas submandibulares (antes Wharton), son visibles en los pliegues sublinguales y carúnculas, es posible evaluar su permeabilidad con masaje suave. La palpación bidigital con los dedos índice permite detectar aumentos de volumen quísticos o tumorales.⁴⁵



Figura 2.22 Inspección del piso de la boca y visualización de las carúnculas.⁴⁶

Exploración de cadenas linfáticas de cabeza y cuello

Para la inspección de cadenas linfáticas se recomienda sentar al paciente cómodamente con la espalda recta a 90°- 110°. El operador debe situarse parado enfrente del paciente.

En esta área es importante observar el color, superficie, consistencia o alteraciones de la piel; simetría y bilateralidad de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio; y el alineamiento y presencia de asimetrías en la tráquea.

El tamaño normal de los linfonodos no permite que sean palpables ni mucho menos visibles. Para evaluar los linfonodos se palpa por delante y por detrás de forma bimanual comparando ambos lados empleando la superficie de las yemas de los dedos segundo, tercero y cuarto.

Complementando la exploración se palpan también los linfonodos preauriculares delante del trago de la oreja; retroauriculares o mastoideos; mandibulares en el tercio posterior del borde inferior de la mandíbula; submentonianos en la línea media, detrás de la punta del mentón; la cadena cervical superficial sobre el músculo esternocleidomastoideo; la cadena cervical posterior anterior al músculo trapecio y la cadena cervical profunda, por delante del músculo esternocleidomastoideo y el vientre posterior del músculo digástrico. Se registra el número, tamaño en mm o cm, y si están aislados o confluentes.⁴⁵

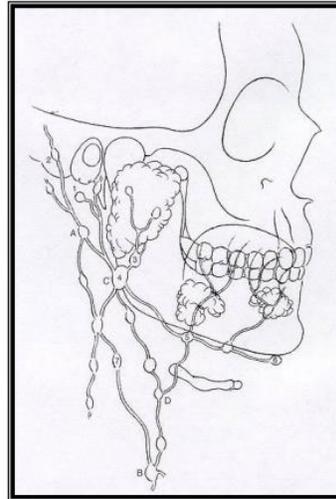
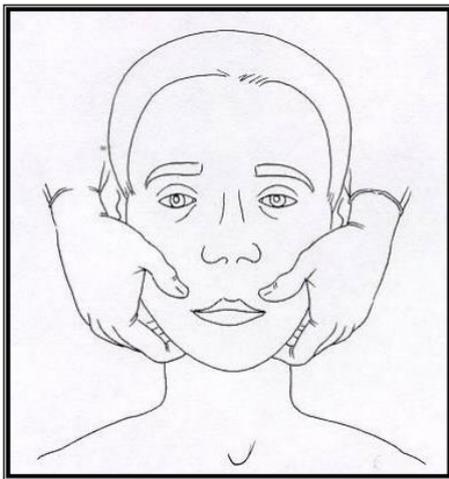


Figura 2.23. Palpación extraoral.³⁶

Biopsia quirúrgica

Biopsia se define como la remoción de un fragmento de tejido de un organismo vivo, con el propósito de realizar el examen microscópico, emitir un diagnóstico definitivo y obtener información detallada sobre el grado de malignidad histológica, modo y estadio de invasión, invasión vascular, respuesta celular, y la probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos.^{15, 53}

Biopsia excisional

Una biopsia excisional es la eliminación total de una lesión para realizar el estudio en microscopio. Se prefiere este tipo de biopsia si el tamaño de la

lesión es tal que se puede eliminar a todo lo largo con un margen de tejido normal, generalmente lesiones pequeñas o de mediano tamaño. En el resultado histopatológico se puede determinar si la lesión se extirpó por completo, al observar el aspecto del tejido en su periferia.⁵³

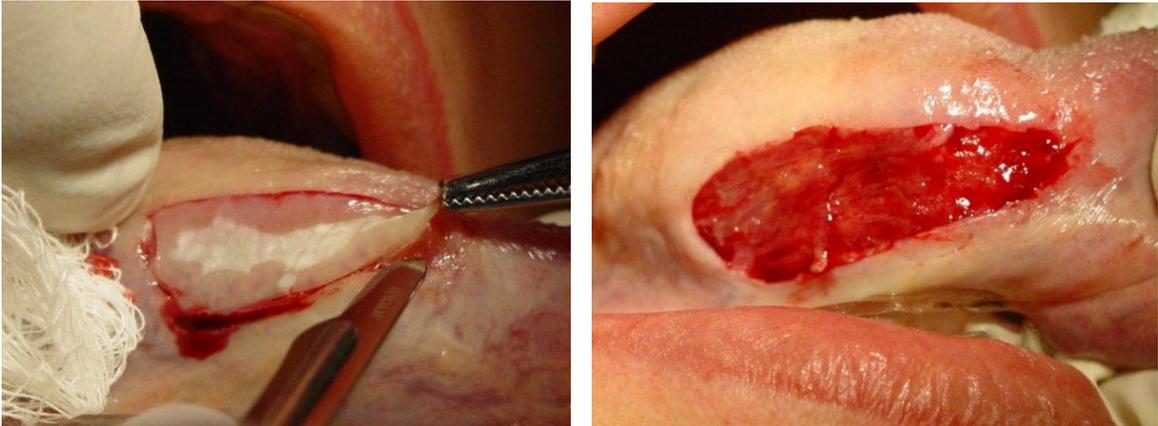


Figura 2.24 Biopsia excisional. Fuente directa

Biopsia incisional.

Biopsia incisional hace referencia a tomar una porción pequeña de la lesión y de tejido sano. En las lesiones malignas o con alta sospecha clínica de malignidad es obligatorio efectuar biopsias incisionales.^{53,54}

Técnica para biopsias excisionales e incisionales.

Para obtener una muestra apropiada se deben considerar los siguientes puntos:

1. No pintar la superficie del área que se va a estudiar con yodo o con un antiséptico altamente colorante.
2. Al usar anestesia en la infiltración, cuidar de no hacerlo directamente dentro de la lesión, debiendo aplicarse en la periferia de esta.
3. Usar pinzas finas para evitar desgarrar el tejido.
4. Extirpar un borde de tejido normal con la muestra si es posible.
5. Tener cuidado de no mutilar la muestra cuando se tome con pinzas.
6. Fijar la muestra inmediatamente en formol al 10% o alcohol al 70%.⁵³

Tinción de azul toluidina

La tinción de azul de toluidina es una técnica simple, poco costosa y no invasiva que se utiliza como ayuda en el diagnóstico de lesiones malignas y premalignas de la cavidad oral. El azul de toluidina es un colorante metacromático catiónico que tiñe las áreas del epitelio displásico, convirtiéndolas en azul real.

Su aplicación es muy fácil y rápida: se aplica una solución acuosa al 1% durante 30 segundos en el área de la lesión sospechosa, tras la aplicación de ácido acético al 1% para eliminar la piel salival y bacteriana; a continuación, se evalúa el patrón de tinción.¹⁶

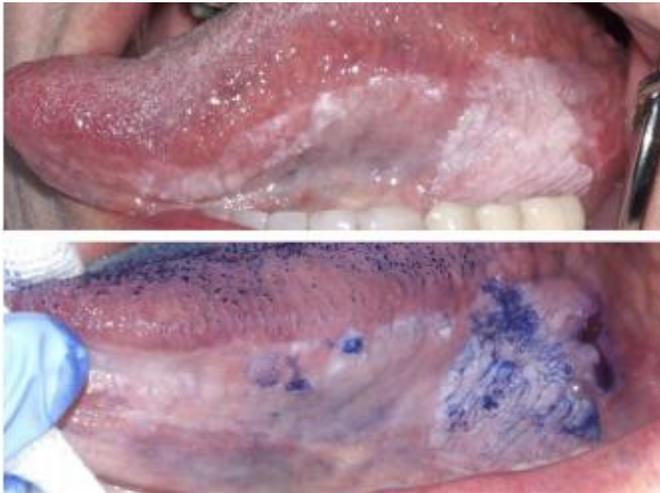


Figura 2.25 Paciente masculino de 72 años, leucoplasia del borde izquierdo de la lengua; la aplicación de la tinción azul de toluidina reveló varios focos de displasia epitelial sospechosa de carcinoma.¹⁶

Su sensibilidad y especificidad siguen siendo objeto de debate, y se estima que oscilan entre el 72,5-84% y el 61,4-70%, respectivamente, siendo uno de sus principales inconvenientes la dependencia del operador.

Combinar los resultados de la tinción de azul de toluidina con la información del examen clínico puede aumentar la sensibilidad al 100%, especialmente para lesiones malignas, mientras que su sensibilidad para lesiones premalignas sigue siendo menor. Su especificidad, sin embargo, sigue siendo baja, ya que las úlceras de la mucosa de cualquier naturaleza

(traumática, inflamatoria, preneoplásica) tienden a unirse al azul de toluidina.¹⁶

Técnicas de detección basadas en la luz

Cuando se excitan con luz de longitudes de onda específicas, los tejidos producen auto fluorescencia, gracias a varios fluoróforos endógenos, incluyendo colágeno, elastina, queratina, dinucleótido de adenina (FAD) y adenucleótido de nicotinamida (NADH). La razón para el uso de imágenes de auto fluorescencia es el concepto de que la displasia y el COCE causan cambios en la fluorescencia de la mucosa.

La enfermedad provoca una pérdida de fluorescencia verde, haciendo que la mucosa parezca más oscura, mientras que la mucosa normal suele mostrar fluorescencia verde claro; esto se debe a la interrupción en la distribución de los elementos que son responsables de la auto fluorescencia en los tejidos sanos.¹⁶

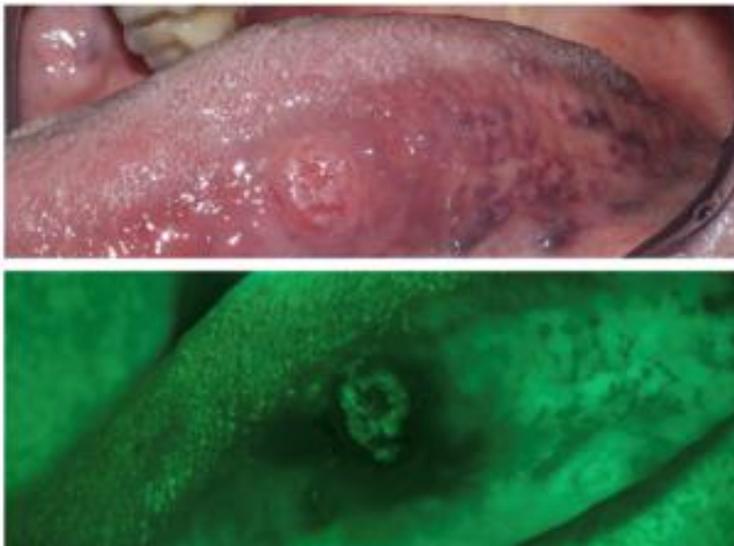


Figura 2.26 Carcinoma escamoso T1 confirmado histológicamente del borde izquierdo de la lengua, con pérdida de auto fluorescencia si se inspecciona con el uso de un dispositivo de imágenes de fluorescencia.

Las ventajas de esta técnica incluyen alta sensibilidad (estimada en el 91%) y no invasivos, mientras que el principal inconveniente es su baja especificidad (estimada en el 58%), ya que las condiciones benignas como las enfermedades inflamatorias pueden causar cambios en la auto

fluorescencia tisular que no son diferentes a los causados por condiciones malignas y premalignas.¹⁶

Biomarcadores salivales

La saliva contiene muchas moléculas orgánicas e inorgánicas, proteínas, péptidos y electrolitos. Estudios moleculares han identificado más de 100 biomarcadores en la saliva humana que actúan como indicadores de procesos patológicos y carcinogénesis, como virus, citoquinas (IL-1b, IL-8, TNF- α), receptores de proteínas (CD44), y marcadores de ADN y ARN que se sobre expresan en un proceso carcinogénico.¹⁶

Dado que algunos de estos métodos son baratos, fáciles y no invasivos de realizar como técnica de pruebas de punto de atención, pueden ser bien aceptados por los pacientes. Sin embargo, todavía se requiere más investigación para evaluar y aumentar la sensibilidad y especificidad de estas técnicas de prueba y si representan una ayuda válida para los clínicos para evaluar el potencial y/o presencia de transformación maligna de la mucosa oral.¹⁶

Es importante subrayar que el examen clínico objetivo y la biopsia quirúrgica siguen siendo los métodos de diagnóstico más importantes y eficaces para COCE y lesiones premalignas.

CAPÍTULO 3 TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO CON COCE

La modalidad primaria de tratamiento de COCE se determina según el estadio de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico sigue siendo el pilar del tratamiento.

Por lo tanto, se requiere una estadificación precisa basada en los resultados del examen físico y los estudios de imagen como:

- Las *tomografías computarizadas* (TC) de la cabeza/cuello/pecho son excelentes para resaltar la destrucción cortical, metástasis potenciales de ganglios cervicales y metástasis pulmonares.
- La *imagen por resonancia magnética* (IRM) del cuello es excelente para evaluar la extensión del tejido blando del tumor, la extensión de la infiltración de la médula de la mandíbula o maxilar y la evaluación del compromiso intra o perineural.
- La *ultrasonografía*, utilizado ya sea por vía intraoral para tumores accesibles, o más comúnmente para la evaluación de los ganglios cervicales se puede combinar con una aspiración con aguja fina para la evaluación citológica de ganglios cervicales sospechosos.²⁰
- A menudo, el *PET* se combina con TC o IRM, y es una exploración funcional, en la que se administra un radiotrazador por vía intravenosa al paciente; el trazador es tomado preferentemente por células con una alta tasa metabólica (una característica de muchos carcinomas). La infección y la inflamación sin embargo también pueden proporcionar apariencias radiológicas similares. Se utiliza a menudo en casos avanzados (enfermedad en estadio 3 o 4) y en la evaluación de la enfermedad metastásica.²⁰

Además, en la estadificación de la enfermedad, también se recomienda el examen endoscópico del tracto digestivo superior, ya que el 7 % de los pacientes de COCE presentan una segunda lesión primaria concomitante en esta zona.¹⁹

Clasificación TNM y estadificación del COCE

Clasificación TNM

La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) publicó la primera edición de la estadificación del TNM en 1968, mientras que el American Joint Committee

on Cancer (AJCC) publicó su primer manual de estadificación en 1977. En 2017, se publicó la octava edición del manual de UICC y AJCC. Introdujo dos cambios importantes para el COCE, la incorporación de la profundidad tumoral de la invasión (DOI) en el estadio T y la incorporación de la diseminación extracapsular (ECS) en el estadio N.⁵⁷

Es un sistema anatómico a través del cual se describe la extensión, a nivel anatómico, del tumor primario (T), así como si ha afectado a nivel de los nódulos linfáticos (N) y si ha producido metástasis a distancia (M).⁸ La estadificación precisa de los tumores es vital para determinar el tipo de tratamiento ofrecido (curativo o paliativo), el campo de tratamiento (extensión de la resección para el tratamiento quirúrgico y área de radioterapia para el tratamiento por radiación) así como proporcionar información importante para el tratamiento de médicos y pacientes con respecto al pronóstico de la enfermedad.²⁰ El sistema de estadificación para cualquiera de las localizaciones del cáncer de cabeza y cuello, salvo el nasofaríngeo, sigue los mismos principios.²¹

Estadio T ^{8, 20, 21, 49}
Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
T0: Ausencia de tumor primario
Tis: Carcinoma in situ.
T1: ≤2 cm y DOI 5mm
T2: >2 cm (DOI 5–10 mm) pero ≤4 cm (DOI≤10 mm)
T3: >4 cm o >10 mm DOI
T4: <ul style="list-style-type: none"> ○ T4a (moderadamente avanzado) invade estructuras adyacentes ○ T4b (muy avanzado) El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la

nasofaringe lateral o la base del cráneo, o recubre la arteria carótida.

DOI, profundidad de la invasión.

Estadio N ^{20 y 21}
NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0: Sin afectación linfática regional
N1: Afectación de un solo ganglio homolateral ≤ 3 cm
N2a: Afectación de un solo ganglio homolateral > 3 cm, pero ≤ 6 cm
N2b: Afectación de varios ganglios homolaterales, ninguno > 6 cm
N2c: Afectación de ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm
N3: Afectación ganglionar > 6 cm

Estadio M ²¹
M0: sin metástasis a distancia
M1: con metástasis a distancia

Estadificación de COCE^{30,49}

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1, T2, T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IVA	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento sugerido de COCE por estadios

COCE en estadio temprano. Los tumores en estadio **I y II** (T1 y T2 pequeño) se pueden tratar adecuadamente con cirugía o braquiterapia. La elección del tratamiento puede estar influenciada por el tamaño del tumor, la ubicación, la profundidad de la invasión, la proximidad al hueso, los patrones de crecimiento, incluida la diferenciación, la enfermedad ganglionar del cuello y el acceso a los servicios.⁵⁰

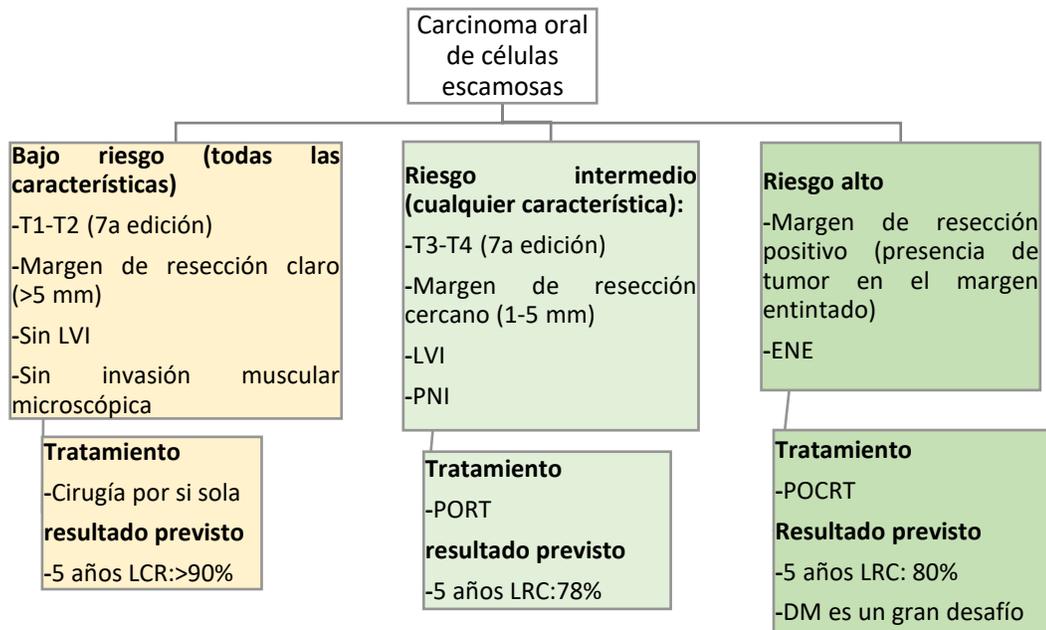


Figura 3.1 Enfoque adaptado al riesgo y tamaño del efecto del tratamiento por quimiorradioterapia adyuvante en el tratamiento del COCE. *LVI*: invasión linfvascular; *PNI*: invasión perineural; *ENE*: extensión extra nodular; LRC: control loco regional; PORT: radioterapia posoperatoria; POCRT: quimiorradioterapia posoperatoria; *DM*: metástasis a distancia.⁵¹

COCE en estadio avanzado. Para la enfermedad avanzada, estadios **III y IV** (T3, T4 N0 y T1-4 N1), el manejo tradicional incluye resección quirúrgica, disección del cuello, reconstrucción y radioterapia postoperatoria. Este último debe ofrecerse al menos a 60 Gy equivalentes y comenzar de manera óptima dentro de las 6 semanas de la cirugía. En pacientes aptos menores de 71 años, se debe considerar la radioterapia adyuvante de hasta 66 Gy

con quimioterapia concurrente basada en platino para aquellos con márgenes quirúrgicos positivos y/o diseminación extracapsular.⁵⁰

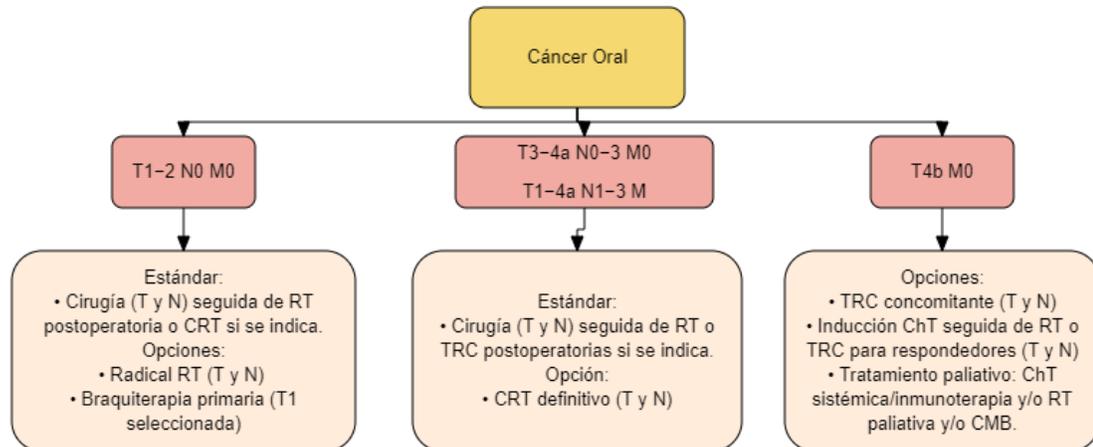


Figura 3.2 Tratamiento de COCE. T, tumor; N, ganglio; RT, radioterapia; CRT, quimioterapia; TRC, quimio-radioterapia.¹⁸

Tratamiento quirúrgico y oncológico

Las opciones de tratamiento para COCE, es variable y dependen de varios factores como del tamaño y localización del tumor primario, del estado de los ganglios linfáticos, presencia o ausencia de metástasis a distancia, o incluso, de los deseos del propio paciente y de la capacidad que tenga para tolerar el tratamiento. Cuando un paciente presenta COCE la supervivencia en los estadios tempranos es del 80% mientras que en los avanzados es de 35%.⁸

Abordaje quirúrgico

El abordaje quirúrgico es el primer paso en la planificación de la cirugía para el COCE. El objetivo debe ser lograr márgenes quirúrgicos claros adecuados y supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, se deben utilizar parámetros como la ubicación y extensión de la invasión, la profundidad de la infiltración y la proximidad a la mandíbula o maxilar para guiar las decisiones quirúrgicas.²² Los márgenes tridimensionales de 1 cm de resección se consideran aceptables, y en la resección primaria del tumor, se recomienda la tinción

vital con solución de yodo como complemento, con el fin de detectar y delinear el epitelio displásico que acompaña a la lesión cancerosa.¹⁹

La cirugía para COCE a menudo conduce a la apariencia poco estética del paciente y problemas funcionales, por lo que la cirugía debe estar dirigida a preservar funciones como el habla, la deglución, además de reducir las cicatrices.²²

Lengua

La mayoría de los tumores se producen en los bordes laterales y la superficie ventral de la lengua. Los tumores pequeños (estadio I y II) se pueden tratar con una glosectomía parcial si la resección no afecta sustancialmente el piso de boca. La glosectomía parcial se puede realizar de manera horizontal del eje, dando como resultado que el defecto cierre, con una lengua funcionalmente excelente y con forma normal. Los tumores grandes pueden requerir hemiglosectomía o glosectomía subtotal o total.¹⁹



Figura 3.3 Anillo púrpura interno en la evaluación intraoperatoria de la extensión del tumor, anillo púrpura exterior en el área de resección prevista.²⁰

Los defectos de hemiglosectomía se pueden reconstruir con un colgajo libre del antebrazo radial, con funciones aceptables de habla y deglución, mientras que los defectos de glosectomía total o subtotal pueden necesitar ser reconstruidos por convección con un colgajo libre de muslo anterolateral o recto abdominal. La reconstrucción de grandes defectos de glosectomía generalmente debe ir acompañada de procedimientos dirigidos a prevenir la aspiración postoperatoria, como suspensión laríngea, laringoplastia y miotomía cricofaríngea.¹⁹

Piso de boca

Los tumores pequeños que surgen en el piso anterior de la boca se extirpan comúnmente junto con la superficie ventral de la lengua, y los conductos submandibulares se pueden incluir en la muestra quirúrgica por temor a una posible extensión del tumor a lo largo del conducto. El tronco del conducto necesita ser reposicionado en el margen de la resección, y cualquier defecto quirúrgico generalmente se puede reconstruir con un injerto de piel de espesor dividido. El COCE puede invadir profundamente el piso de boca y estar junto a la mandíbula.¹⁹

En tales situaciones, puede ser necesario realizar una excisión local amplia del carcinoma junto con la resección del borde de la mandíbula. En general, cualquier defecto se puede reconstruir satisfactoriamente con un colgajo libre del antebrazo radial. Cuando la mandíbula es segmentada, la reconstrucción se puede lograr con un colgajo compuesto libre, como peroné y escápula osteocutánea. En algunos casos de estadio avanzado, considerando la edad del paciente y su mal pronóstico, los defectos mandibulares pueden reconstruirse con una placa de titanio y los defectos de tejido blando pueden restaurarse con un colgajo abdominal recto libre envolviendo la placa para evitar la extrusión de la placa.¹⁹

Mucosa yugal

En estadios I y II se pueden extirpar de manera extraoral, con el músculo buccinador normalmente incluido en el margen profundo. Cuando el conducto parotídeo está incluido en la muestra quirúrgica, el tronco se reposiciona si es posible. La reconstrucción del colgajo libre microvascular con antebrazo radial o un colgajo anterolateral del muslo se utiliza para restaurar el espesor de la mejilla. Los tumores grandes a menudo requieren una resección completa de la mejilla. En tales casos, los defectos se pueden reconstruir con un colgajo bípodo y plegado, resurgiendo la piel y los defectos de la mucosa.¹⁹

Trígono retromolar

Los tumores pequeños del trígono retromolar se pueden extirpar extraoralmente. Sin embargo, a menudo se requiere una aproximación de colgajo de mejilla inferior o de oscilación mandibular, debido a su ubicación posterior y la frecuente extensión del tumor a sitios adyacentes. Incluso si la mandíbula no muestra signos radiológicos de compromiso, se puede realizar una resección marginal posterior de la mandíbula para lograr márgenes claros. Además, estos tumores pueden requerir consideraciones cuidadosas sobre la reconstrucción, ya que los defectos pueden ser extensos y muy complejos, y en ocasiones pueden causar trismus. En tales situaciones, el colgajo libre dual puede proporcionar tejido blando ideal y reconstrucción ósea. Sin embargo, estos se asocian con un mayor riesgo de complicaciones.¹⁹

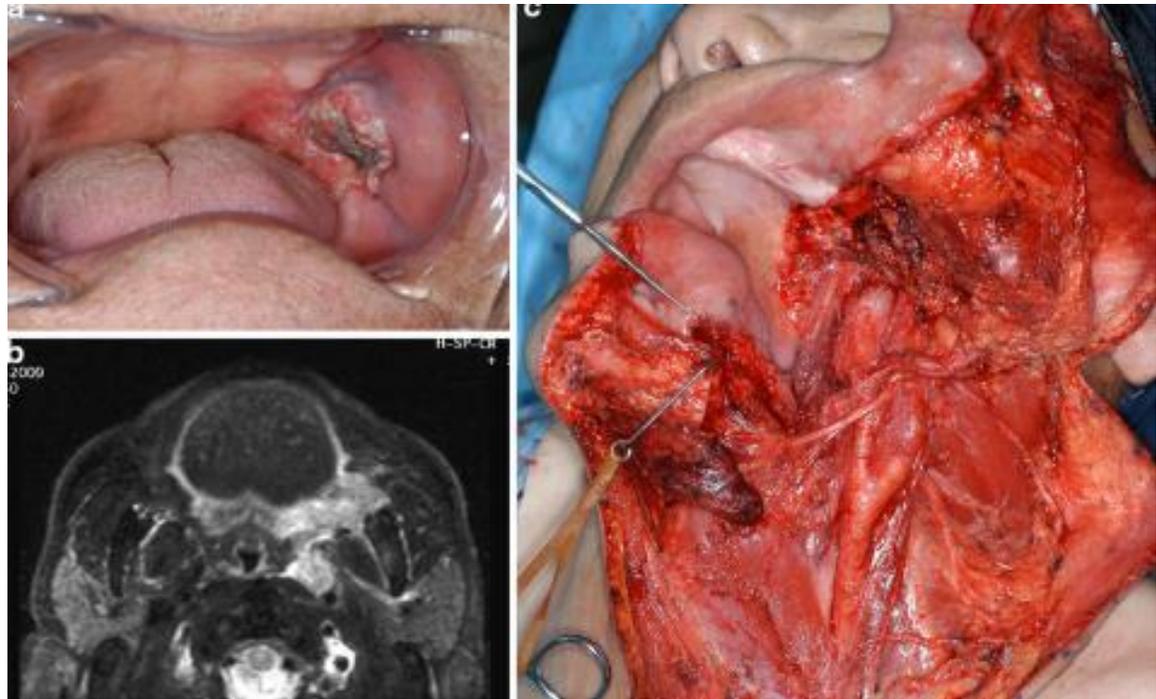


Figura 3.4 Paciente masculino de 76 años diagnosticado con carcinoma cT4aN2b del trigono retromolar. b La RMN mostró metástasis en el ganglio retrofaríngeo. c El paciente se sometió a disección parafaríngea junto con resección maxilar-mandibular y disección del cuello.¹⁹

Encía maxilar y paladar duro

El COCE pequeño que surge en la encía puede ser susceptible a la excisión transoral amplia con resección del mucoperiostio implicado y el hueso subyacente. Los defectos quirúrgicos generalmente se restauran con una prótesis maxilar. En algunos casos, el cierre quirúrgico de los defectos se puede lograr con un colgajo local, como un colgajo palatino y una almohadilla de grasa oral. Sin embargo, los COCE grandes pueden requerir maxillectomía parcial o subtotal utilizando un colgajo de la mejilla superior.

En carcinomas maxilares a menudo se extienden posteriormente a la región pterigoide. En tales casos, una disección del pterigoide puede ser necesaria en conjunto con la maxillectomía. Por otro lado, los defectos de tejido blando requieren un revestimiento con un colgajo para una buena restauración con una prótesis maxilar. Para COCE que se extienden posteriormente y/o

superiormente, una incisión subciliar se puede combinar con la incisión de Ferguson para acceder a la fosa infratemporal. En tales casos, los defectos quirúrgicos extendidos se pueden reconstruir con un colgajo abdominal recto libre.¹⁹

Encía mandibular

El COCE en encía de la mandíbula puede entrar fácilmente en el hueso mandibular, principalmente a través del espacio periodontal y las deficiencias corticales en mandíbulas dentadas no irradiadas y edéntulas, respectivamente. Además, los carcinomas ocasionalmente se diseminan a lo largo del periostio. En la cirugía, uno de los problemas más críticos es si la resección marginal es adecuada o no. El tipo de mandibulectomía se decide clínicamente, y se basa en el estadio T y el patrón radiológico de la resorción ósea.¹⁹

Radiológicamente, la resorción ósea mandibular se divide en dos tipos: erosiva e invasiva. El tipo erosivo se define como un defecto que muestra una excavación en forma de U fuertemente delineada. Histológicamente, los tumores de este tipo suelen mostrar un patrón expansivo de compromiso óseo, y los márgenes de la mandíbula destruida están bien definidos y lisos. Generalmente, se puede observar una pequeña cantidad de tejido conectivo entre el tumor y el hueso.¹⁹

El tipo invasivo se define como defectos que muestran márgenes óseos irregulares y mal definidos. Este tipo de tumor a menudo se acompaña de ensanchamiento del canal mandibular. Histológicamente, la mayoría de los tumores de este tipo muestran un patrón infiltrante de compromiso, márgenes irregulares del hueso destruido y compromiso del canal mandibular a través del espacio de la médula. Sobre la base de estos hallazgos clínico-patológicos, la resección marginal se puede aplicar para tumores T1 y para

tumores T2/3 sin reabsorción ósea erosiva, mientras que la resección segmentaria se recomienda para tumores T2/3 con resorción invasiva y para tumores T4. Cuando la profundidad de la mandíbula después de la resección marginal es de 10 mm, la mandíbula puede ser reforzada con una placa de titanio. Los defectos segmentarios de la mandíbula requieren la reconstrucción de la continuidad mandibular, especialmente mediante el uso de un colgajo óseo vascularizado libre.¹⁹

Ganglios cervicales

La disección del cuello es el único tratamiento estándar aceptado para las metástasis de ganglios cervicales. Durante las últimas décadas, el tratamiento quirúrgico de las metástasis en los ganglios cervicales ha consistido en disección radical del cuello (RND). Desde entonces, el RND se ha modificado de varias maneras para reducir la morbilidad postoperatoria, y ha dado lugar a varios tipos diferentes de disecciones del cuello. Además, aunque los avances recientes en la tecnología han proporcionado diversas modalidades de diagnóstico por imágenes, ninguna de ellas puede detectar con precisión metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.¹⁹

Radioterapia

La radioterapia (RT) es radiación ionizante cuya acción biológica es desarrollar radicales libres en el agua intracelular alterando la estructura genética de las células y dificultando o impidiendo su multiplicación normal, lo que lleva a la muerte de la célula. La rapidez con que esta muerte celular sucede depende del tiempo de duplicación celular de los tejidos involucrados por el tumor.²³

En 2011, el American College of Radiology (ACR) recomendó el uso de radioterapia postoperatoria (RTPO) o quimio-radioterapia concurrente postoperatoria (CRTPO) para: tumores T3 o T4, márgenes de resección

quirúrgica comprometidos, presencia de invasión linfo-vascular (LVI) y/o invasión perineural (PNI), y características nodales adversas incluyendo compromiso patológico de 2 o más ganglios linfáticos (LNL) en la disección del cuello (ND) de la muestra, LNL del cuello bajo, o cualquier evidencia de extensión extranodular (ENE). Entre estas características, los márgenes de resección positivos (p.ej. patológicamente implicados) y/o ENE se consideran características de alto riesgo para las que se indica definitivamente CRTPO.⁵¹

La RT adyuvante está indicada en un T1 con una única metástasis de ganglios linfáticos (N1) sin otras características adversas. Desde el punto de vista de la toxicidad, algunas reservas son comprensibles. Pero se sugiere que para T1N1 todavía puede beneficiarse de la RT adyuvante. En la práctica clínica, la RTPO también es apropiada cuando el equipo quirúrgico expresa su preocupación (p. ej., resecciones difíciles, exfoliación del tumor durante la resección, etc.).⁵¹

La radioterapia en COCE puede ser directa en el sitio primario y/o los ganglios cervicales y también puede usarse en el manejo de metástasis pulmonares. Hay diferentes maneras de administrar la radiación, pero la forma más común empleada en el manejo de COCE es la irradiación de haz externo donde el paciente se encuentra en una posición fija y repetible en una máquina que produce rayos X de alta energía que apuntan al sitio/s específico. La radioterapia se puede usar tanto en el entorno curativo como paliativo, con dosis de radiación curativa significativamente más altas (p. ej., >55-60 Gy) que las que se usan en el entorno paliativo. La dosis de radiación se administra en fracciones, y el período de tratamiento en el entorno curativo suele durar 6 semanas.²⁰

La radioterapia puede administrarse como:

- Externa (**teleterapia**). Radiaciones de bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (^{60}Co), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrones (fuente eléctrica) específicamente al tumor y tejidos normales periféricos.
- Interna (**braquiterapia**). Implante de radiación ionizante, en forma de alambre, que se coloca dentro o cerca del tumor, o bien, en zonas postquirúrgicas para eliminar células cancerosas residuales. Usualmente se utilizan rayos gamma (^{137}Ce , ^{60}Co , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{103}Pd) y partículas beta (^{109}Ru).²⁴

Los efectos adversos de la radioterapia surgen por el mismo mecanismo dañando las células normales, especialmente las que se dividen rápidamente, o las menos capaces de reparar el daño inducido por la radiación. En la cavidad oral son células de la mucosa, dientes, periodonto, hueso, glándulas, etc. Provocando diversos efectos colaterales.²⁵

Clasificación de efectos de la radiación:

- Agudos. Ocurren durante el tratamiento, generalmente reversibles, resultan del agravamiento de síntomas preexistentes o secundarios al edema.
- Diferidos precoces. Aparecen pocas semanas y/o hasta 2-3 meses a la radioterapia.
- Diferidos tardíos. Aparecen 3 meses a 12 años posteriores a la radioterapia (en general, dentro de los primeros 3 años), usualmente por necrosis de zonas cerebrales y son irreversibles.²⁴

Recientemente, la radioterapia de alta precisión, como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) se está utilizando ampliamente debido a la eficacia para evitar efectos secundarios en comparación con la radioterapia conformada tridimensional (TRC-3D). La RTIM tiene la ventaja de permitir

una administración de dosis más precisa al sitio del tumor, mientras que simultáneamente reduce la exposición de los tejidos normales a la radiación. Por lo tanto, una fijación del paciente más precisa y reproducible es considerablemente más importante en la IMRT que en la TRC 3D.⁵⁴

Quimioterapia

La quimioterapia es el tratamiento médico del COCE basado en el uso de fármacos citostáticos o citotóxicos. Se añade a la radiación si se identifica la extensión extracapsular de la enfermedad ganglionar. La gran limitación de éstos es la escasa especificidad, pues ataca tanto células tumorales como sanas. El mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas.^{20 y 23}

La quimioterapia se clasifica de acuerdo con sus finalidades:

- Curativa. Pretende el control total del tumor.
- Coadyuvante. Posterior a la cirugía curativa, busca esterilizar células residuales locales o en circulación y reducir la incidencia de metástasis a distancia.
- Previa. Reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).²⁴

La quimioterapia tiene efecto citotóxico para las células malignas que se multiplican rápidamente, pero también afectan negativamente la producción de células hematopoyéticas y secretorias normales, ya que desafortunadamente, estas no diferencian entre células normales y malignas, por lo que es inevitable cierto daño a los tejidos sanos, particularmente aquellos en los que comúnmente se produce una división celular rápida.²⁶ Esta es la razón por la que en estos pacientes es usual observar un epitelio cada vez más delgado y ulcerado porque las células normales del epitelio

que casualmente crecen tan rápido como las células cancerosas son destruidas.²⁷

Tratamiento odontológico en pacientes con COCE

La radioterapia es uno de los tratamientos principales para el COCE, que se utiliza tanto como terapia única o de modalidad combinada junto con la quimioterapia. Este tipo de tratamiento puede llegar a afectar el diente en su totalidad, tanto sus tejidos duros, como la pulpa y hasta puede llegar a afectar la eficacia de materiales que se utilizaron durante tratamientos endodónticos.²⁸

Para el caso de COCE, la quimioterapia no es usual, ya que el tratamiento es poco activo sobre el tejido escamoso celular; por consecuencia solo se usa para reducir el volumen del tumor en neoplasias muy grandes, y esto se hace antes de la cirugía y/o radioterapia. Por lo anterior en los protocolos de tratamiento de COCE la quimioterapia es usada para la conservación de órganos o para tratamientos paliativos.²⁷

Previo al tratamiento oncológico

La aplicación de protocolos de atención oral diseñados para mantener una salud oral óptima deben ser un componente de la evaluación y atención del paciente antes de la radioterapia.²⁹ La rehabilitación oral final debe ser considerada al inicio del tratamiento y como tal los pacientes son vistos por un especialista protesista.²⁵

La principal razón del tratamiento odontológico previo al tratamiento oncológico es que las infecciones orales pueden ser el punto de partida de infecciones sistémicas letales, por lo que deben ser eliminadas.²³

1. Lesiones cariosas, infecciones de la pulpa y periapicales de origen dental deben eliminarse 14-21 días antes del comienzo de la terapia oncológica para asegurar un correcto período de curación y cicatrización periapical.²³
2. La terapia endodóntica debe concluir por lo menos 14 días antes de la iniciación de la terapia oncológica. Aquellas lesiones periapicales radiolúcidas en dientes tratados endodónticamente deben de retratarse, realizar apicectomía o extraerse, porque podrían ser lesiones donde la defensa y agresión están en equilibrio, pero cuando el paciente queda inmunocomprometido se reagudizaría el proceso.
3. La cirugía periodontal no se aconseja debido a que el periodonto es el sitio más común de inicio de la infección oral y sistémica.
4. Extracciones: usar una técnica lo más atraumática posible, estrictamente aséptica, realizar alveoloplastia si es necesario y regularización ósea, lograr cierre por primera intención, dejando 14-21 días para su completa cicatrización.
5. Implantes: depende del criterio profesional el retirar o no, ya que los metales causan sobredosis de radiación en su zona y la reducen en zonas subyacentes.
6. Los aparatos protésicos que no ajusten bien pueden traumatizar la mucosa oral y aumentar el riesgo de invasión microbiana. Deben evaluarse y ajustarlas según sea necesario para reducir el riesgo de traumatismos y se debe recordar que durante el tratamiento oncológico sólo se deben usar para alimentarse.
7. Hacer control clínico y radiológico cada seis meses para evaluar el estado de las restauraciones, posible recidiva de patologías pulpaes y/o periapicales.
8. Establecer rutina completa de higiene oral:
 - a. El cepillado debe realizarse con cepillo de mango recto, cerdas blandas de nylon de 2 o 3 hileras, tres a cuatro veces por día

-
- con el método Bass modificado para limpieza del surco gingival, incluir la cara dorsal de la lengua y enjuagar la boca frecuentemente para que no queden restos de la pasta dental.
- b. Es necesario enjuagar el cepillo en agua caliente cada 15 o 30 segundos durante el cepillado, ablanda las cerdas y reduce el riesgo de ocasionar trauma.
 - c. Se deben usar pastas con concentración de 1450 ppm de flúor, o mayor concentración. Los sabores utilizados en la pasta pueden irritar los tejidos blandos orales, se debe considerar el uso de una pasta que tenga un sabor relativamente neutro.
 - d. El cepillo debe secarse al aire libre entre cada uso para evitar su contaminación y colonización bacteriana.
 - e. Se recomienda cambiar el cepillo cada 2-3 meses o cuando sus cerdas pierden forma y/o se doblan.
 - f. Cuando no es posible el uso de cepillo de dientes común, una alternativa posible —aunque menos eficaz— es el uso de cepillo de dientes de espuma, hisopos poligonales, una gasa empapada en clorhexidina de tres a cuatro veces al día y/o gel fluorado.³²
 - g. Complementar la higiene con enjuagues antimicrobianos no azucarados y sin alcohol. Estos enjuagues pueden ser con clorhexidina al 0,12 % libre de alcohol durante 5 minutos, media hora después del cepillado, también se puede usar povidona yodada.
 - h. Uso de hilo dental con técnica atraumática una vez por día, ya que la quimioterapia dejará más lábiles a los tejidos blandos.
9. Es importante evitar la deshidratación de los labios para reducir el riesgo de lesiones. Los productos para el cuidado de los labios contienen aceites y ceras que pueden resultar útiles. Las cremas y ungüentos a base de lanolina pueden ser más eficaces en proteger

contra este tipo de trauma. Además, también es aconsejable enjuagar la boca con una solución hecha de una cucharadita de bicarbonato de sodio en 1 taza de agua tibia varias veces al día para limpiar y lubricar los tejidos orales y amortiguar el entorno oral.⁵⁴

10. Usar medidas de flúor sistémico y realizar frecuentemente aplicación tópica de flúor en el consultorio o de manera domiciliar mediante la confección de cucharillas individuales.
11. Prótesis de acrílico: Para proteger y evitar el daño de la radiación al hueso, dientes, mucosa y glándulas salivales que están en la cercanía del tumor se confecciona una prótesis de acrílico, con planchas metálicas de 1,25 cm. de espesor compuestas con 50% de bismuto, 26, 7% de plomo, 13,3% de zinc y 10% de cadmio y revestidas por acrílico. Ésta sólo se utilizará durante la sesión de radioterapia.²³

Esta rutina de higiene oral se debe instalar un mes antes de la terapia oncológica para que el paciente se acostumbre a ella, la sistematice y luego se debe controlar su eficacia, así como también reforzar la motivación en cada consulta.

Las extracciones están indicadas en dientes con caries de gran extensión que se extienden a la línea de la encía, con grandes restauraciones comprometidas con pérdida significativa de adherencia periodontal (bolsas periodontales >5 mm), aquellos con erosión severa o abrasión, si están en partes del maxilar y mandíbula que se espera recibir una dosis alta y dientes sin antagonista que pueden causar un trauma en las encías. Si se realizan extracciones, es importante permitir tiempo suficiente de curación antes del inicio de la radioterapia.²⁵

Cualquier restauración dental con metal existente produce una retrodispersión electrónica, que puede dañar el tejido blando

circundante. Los efectos de retrodispersión en la superficie de los materiales dentales causan un aumento de hasta el 170% de la dosis de radiación. También se ha informado que la extensión del efecto de retrodispersión alcanza niveles máximos dentro de una distancia de 4 mm. Por lo tanto, en algunos casos, se coloca un retenedor espaciador, también conocido como espaciador, según corresponda. El espesor de los espaciadores suele ser de 3 mm, alcanzando hasta 5 mm en los casos con restauraciones de metal.⁵⁴

Durante el tratamiento oncológico

Para reducir la frecuencia de las complicaciones causadas por la radio y quimioterapia y así mejorar la tasa de supervivencia a los 5 años, se pueden usar radio y quimioprotectores. La amifostina es un fármaco que se usa para reducir los efectos secundarios no deseados del tratamiento oncológico. Este fármaco es un agente adyuvante antineoplásico o citoprotector (protege a las células normales, no las tumorales), que se ha comprobado que reduce los efectos nocivos que tiene la quimioterapia sobre los riñones, la mielosupresión y ayuda a aliviar los problemas de sequedad oral, mucositis y xerostomía aguda o tardía en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.²³

Si el tratamiento previo a la terapia oncológica ha sido llevado a cabo con éxito, en esta etapa el odontólogo se limitará a realizar los siguientes procedimientos: control periódico de placa, control radiológico, control de higiene, controles periodontales, remotivación, recordar el uso de prótesis sólo para alimentarse, controlar la ingesta de hidratos de carbono y azúcares, fluoración tópica y enjuagues antisépticos. El control periodontal es muy importante ya que es la vía de entrada principal de microorganismos y una posible septicemia. También se dará tratamiento a las lesiones orales que puedan surgir como consecuencia de la terapia antineoplásica.²³

Complicaciones en la terapia antineoplásica

Mucositis

La mucositis eritematosa orofaríngea es una reacción inflamatoria autolimitante muy común a los fármacos de la quimioterapia y/o radioterapia. Se produce por la destrucción de queratinocitos basales, los cuales no tienen recambio; además, se produce la atrofia del tejido escamoso epitelial en presencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal.³³ Se presenta aproximadamente de los siete a 10 días después de la quimioterapia y segunda semana posterior a la radioterapia, usualmente al alcanzar los 30 Gy de dosis de radiación acumulada. Se presenta como un eritema oral generalizado, dolor intenso, disfagia, sangrado, úlceras e infecciones de mucosa oral y gastrointestinal.^{23, 24 y 31}

La mucositis se clasifica, según la OMS (1979), en diferentes grados, de acuerdo con la gravedad. Grado 0: normal. Grado 1: eritema generalizado, mucosa enrojecida, saliva abundante, ausencia de dolor, voz normal. Grado 2: eritema, úlceras poco extensas, se mantiene la deglución de sólidos y dolor ligero. Grado 3: úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor y dificultad para hablar. Grado 4: úlceras muy extensas, encías sangrantes, dolor severo, infecciones, ausencia de flujo salivar, imposibilidad de deglutir por lo cual requiere soporte enteral o parenteral.³³

Aunque la distribución anatómica de la mucositis está predominantemente relacionada con la distribución de la dosis de radiación, los tejidos orales no queratinizados (mucosa bucal, lengua lateral, paladar blando, piso de la boca) son más susceptibles a desarrollar mucositis que los tejidos orales queratinizados.⁵⁵

Tratamiento

Existen diversas formas de tratar la mucositis, por ejemplo, el uso de enjuagues orales de bencidamina 15 mililitros, 4 a 8 veces al día antes de la comida durante la radioterapia y 3 semanas después de su finalización; enjuague oral con solución de lidocaína al 2% ayudará cuando los síntomas sean más graves; toma de antibióticos, depósitos de factores de crecimiento hematopoyético, activadores como enzimas hidrolíticas o la administración de amifostina; ajustes en los dientes y restauraciones con bordes agudos y uso de hielo (crioterapia); sin embargo, clínicamente el hielo es difícil de tolerar para la mayoría de los pacientes. Paracetamol, codeína o dihidrocodeína puede ser útil como analgésicos intermedios. Es probable que el empeoramiento de los síntomas requiera opiáceos fuertes como la morfina.^{32 y 40} Otros agentes que se han investigado incluyen geles de áloe vera y productos de miel, que pueden ser beneficiosos para algunos pacientes.²⁵



Figura 3.5 Paciente con mucositis ulcerada sintomática que causa dolor y que resulta en la ingesta oral se limita al agua. Se observan úlceras en la lengua ventral, pero no son visibles en la mucosa oral posterior ni en la lengua lateral posterior ni en el paladar blando. El eritema se observa en el tejido no queratinizado de la lengua y el paladar blando.³⁹

Xerostomía

La xerostomía se define como una boca seca resultante de un flujo de saliva reducido o ausente, no es una enfermedad, pero puede ser un síntoma de varias condiciones médicas, y es un efecto secundario de la radiación en la cabeza y el cuello. La xerostomía es responsable de los problemas más comunes de larga duración después de la radioterapia orofacial. El flujo salival se reduce a partir de la primera semana de tratamiento de radiación en dosis de 40 a 60 Gy y afecta las glándulas salivales, disminuye la producción, composición y pH salival. La xerostomía es particularmente severa cuando ambas glándulas parótidas se encuentran en el campo de la radiación.^{24 y 31}

La radioterapia puede conducir a un daño irreversible de las células de las glándulas salivales y a menudo conduce a cambios marcados en la cantidad y calidad de la saliva alterando su consistencia de viscosa acuosa. Las glándulas salivales serosas (parótidas y submandibulares) son muy sensibles a la radiación. La xerostomía puede conducir a infecciones oportunistas (en su mayoría fúngicas), estomatitis, alteraciones en el pH, alteraciones en la IgA secretora, cálculos y quistes salivales, caries de radiación (subgingivales) y síndrome de boca ardiente. Puede causar dificultad para comer, tragar y hablar, aumentar el riesgo de caries y complicar el mantenimiento de prótesis removibles. Los pacientes con xerostomía deben mantener una higiene bucal adecuada para minimizar el riesgo de lesiones orales.⁵⁶

Tratamiento

El manejo y la prevención consiste en:

- i. uso paliativo de sustitutos salivales (geles, enjuagues)
- ii. estimulación salival no farmacológica (estimulación salival con sialogogos, o mecánicamente con alimentos duros o chiclosos que actúan como estímulos gustativos),

- iii. estimulantes salivales (sustitutos salivales a base de carboximetil-celulosa y la confección de prótesis con reservorios salivales, cuando la secreción es nula),
- iv. uso de radio-protectores como la amifostina antes y durante el tratamiento con radioterapia,
- v. tratamiento láser de bajo nivel de las glándulas salivales,
- vi. clorhexidina profiláctica
- vii. terapia antifúngica,
- viii. prevenir la candidiasis y
- ix. beber muchos líquidos
- x. Fármacos: Pilocarpina, cevimelina.
- xi. Opciones alternas: acupuntura y electroestimulación salival.^{24 y 56}



Figura 3.6 Xerostomía por radioterapia.³¹

Estas medidas pueden ayudar a hacer frente a la xerostomía: beber líquidos adecuados; beber frecuentemente o rociar la boca con agua; chupar trozos de hielo y/o paletas de azúcar; consumir sustancias ácidas o amargas, utilizando goma de mascar sin azúcar y caramelos duros sin azúcar,

enjuagar y hacer gárgaras con cerveza de cereza de dieta o una solución débil de sal y bicarbonato de sodio, las cuales son útiles para refrescar la boca, aflojar las secreciones orales y aliviar el dolor leve.⁵⁶

El uso de sustitutos de la saliva o saliva artificial, la estimulación de la producción de saliva de tejidos glandulares salivales; evitar fumar y todos los productos que contienen cafeína o alcohol. El tratamiento láser de bajo nivel de las glándulas salivales puede intensificar el metabolismo celular y su aplicación en las glándulas salivales podría mejorar la salivación. El tratamiento incluye estimulantes salivales (sialogogos), como pilocarpina, amifostina y cevimelina.⁵⁶

Los datos preliminares sugieren que el oxígeno hiperbárico puede proporcionar beneficios a los pacientes con xerostomía que tienen alguna función residual de las glándulas salivales. La acupuntura ha sido útil para reducir el dolor y la sequedad bucal. El cambio dietético de alimentos secos y duros a alimentos más fáciles de tragar húmedos y suaves puede mejorar el estado nutricional y la calidad de vida. El uso de una humidificación especialmente en el dormitorio puede proporcionar alivio.⁵⁶

Alteración del sentido del gusto

Los pacientes en tratamiento de radioterapia en la cavidad oral pueden presentar pérdida o alteración del sentido del gusto. Los receptores de las papilas gustativas son radiosensibles, con la alteración de su arquitectura histológica normal. El incremento en la viscosidad del flujo y la alteración de la bioquímica salivar crean un mecanismo de barrera de saliva, lo cual dificulta el contacto físico entre la lengua y el bolo alimenticio. Además, el daño de los pares craneales, la pobre higiene oral, la presencia de enfermedad dental o periodontal, la infección en mucosas y el cambio de dieta son condiciones locales que pueden causar dicha alteración.

La complicación temprana aparece aproximadamente en la primera semana de tratamiento y progresa rápidamente entre los 20 y 40 Gy, que incluye la pérdida parcial o completa del sentido del gusto, en especial de los sabores amargo y ácido, aunque la percepción del sabor dulce es la primera que se pierde. Suele ser transitoria y reversible, disminuye exponencialmente desde una dosis total acumulada de 30 Gy (tres semanas). La agudeza del gusto se restaura parcialmente en 20-60 días después de la finalización de la radiación y en la mayoría de los pacientes se restaura casi completamente dentro de cuatro meses. A partir del primer año después de finalizada la radioterapia suele desaparecer.^{32, 33}

Algunos pacientes pueden conservar una reducción residual en la sensación del sabor (hipogeusia), daño permanente en la sensación (disgeusia) e, incluso, pérdida del gusto (ageusia).³³

Síndrome de la boca ardiente

La quemadura crónica o recurrente de la boca causada por la radiación y realzada por xerostomía se "síndrome de la boca ardiente". Los síntomas pueden incluir: una sensación de ardor que afecta la lengua, los labios, las encías, el paladar, la garganta o la boca entera; sequedad bucal y aumento de la sed; y pérdida del gusto o cambios en el gusto (por ejemplo, amargo o metálico). El malestar bucal puede estar presente durante todo el día o empeorar lentamente. Puede durar de meses a años. Los síntomas pueden desaparecer repentinamente o raramente. Comer o beber puede traer alivio temporal.

El malestar puede conducir a la depresión, la ansiedad y las dificultades para conciliar el sueño y comer. Evitar los alimentos ácidos, los alimentos picantes y las bebidas carbonatadas, el tabaco y el estrés excesivo pueden ayudar.

El tratamiento es sintomático e incluye: enjuagues orales específicos o lidocaína, sustitutos de la saliva, capsaicina, clonazepam, antidepresivos, analgésicos, terapia láser de bajo nivel y terapia cognitiva conductual.⁵⁶

Candidiasis orofaríngea

La candidiasis orofaríngea (COF) es causada tanto por especies albicans (>80%) como no albicans. Aunque la cándida es un comensal oral normal que ocasionalmente causa infección en pacientes sanos, la hiposalivación relacionada con la radioterapia altera el entorno orofaríngeo y aumenta significativamente el riesgo de colonización e infección.⁵⁵

La COF se asocia con dolor mucoso, cambio de sabor y puede extenderse al esófago y resultar en disfagia; además de los síntomas orofaríngeos, la ingesta oral puede verse afectada negativamente afectando el estado nutricional y la capacidad de tomar medicamentos orales. La diseminación regional o sistémica puede ocurrir en pacientes con mielo/inmunosupresión. La presentación clínica incluye candidiasis pseudomembranosa y eritematosa, y queilitis angular. La candidiasis hiperplásica (nodular) e invasiva son menos comunes y pueden requerir biopsia para el diagnóstico.⁵⁵

La candidiasis tiene síntomas variables: desde la ausencia de síntomas a la sensibilidad al ardor y el dolor, odinofagia, disgeusia (a menudo se describe como un sabor metálico), y el olor de la infección por levaduras. El diagnóstico puede ser difícil, porque los síntomas pueden superponerse con los de la mucositis. En algunos casos, la diferenciación entre candidiasis y mucositis se puede hacer por la presencia de queilitis angular, eritema y pseudomembranas fuera del volumen de radiación de alta dosis.⁵⁵

Tratamiento

La COF se trata cuando es sintomático y se enfoca en la terapia local a menos que la presentación sea severa, se sospeche de candidiasis diseminada, el paciente sea de alto riesgo (i.e. inmunodeprimido) o no

responda a los métodos locales. La prevención se realiza mediante la higiene dental regular, los sustitutos de la saliva y el tabaquismo y el abandono del alcohol. El tratamiento de primera línea incluye miconazol tópico, fluconazol o nistatina, disponible en varias formas como cremas, suspensiones o pastillas. Cuando se indica terapia sistémica, el fármaco de primera línea es el fluconazol oral.²⁵



Figura 3.7 Paciente con cáncer de cabeza y cuello a 25/35 de fracción con saliva seca, mucositis oral y sospecha de candidiasis oral. Foto de la Dra. Deborah Saunders.⁵⁵

En general, la terapia sistémica con fluconazol es superior a los antifúngicos tópicos en pacientes con COCE. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América recomienda 200 mg el primer día seguido de 100 mg/día. El fluconazol se puede utilizar para la profilaxis en casos con recurrencias frecuentes utilizando 50-200 mg/día o 100-400 mg/semana. Si la candidiasis se desarrolla durante la RT, la terapia antifúngica debe continuar hasta la finalización de la RT planificada y los pacientes también deben ser seguidos después de la finalización de la RT para determinar si la candidiasis reaparece. Sin embargo, el uso generalizado del fluconazol se ha asociado con la aparición de resistencia fúngica. El voriconazol y el posaconazol han demostrado su eficacia en la candidiasis esofágica en pacientes inmunocomprometidos, pero no se recomienda su uso para el tratamiento de casos iniciales o leves de COF.⁵⁵

Trismus

Trismus es la disminución de la apertura a la cavidad oral ocasionada por la contracción e incluso fibrosis de los músculos masticatorios y de la ATM. Suele producirse después de tres a seis meses postradiación, por la progresión de la endarteritis de los tejidos afectados, con reducción en el flujo sanguíneo y fibrosis de los músculos masticatorios. Asimismo, puede producirse una limitación de la apertura posterior a una posible fractura mandibular como evolución de osteorradionecrosis. La prevalencia de trismo aumenta con el aumento de la dosis de radiación, y los niveles superiores a 60 Gy son más propensos a causarlo.^{33 y 56}

Generalmente se define cuando existe una distancia interincisal de menos de 20 mm. El acceso limitado puede ser un problema para los pacientes, ya que puede tener un impacto en su alimentación, en la higiene y en la inserción de prótesis removibles. Desafortunadamente el trismus puede ser progresivo y por tanto la motivación al paciente en este estadio es muy importante.³³

En la prevención del trismus, se ha sugerido el uso de regímenes de radioterapia que no incluyan los músculos de la masticación. Actualmente no existe evidencia que apoye el uso de regímenes de ejercicios pretratamiento para prevenir o disminuir el riesgo de trismus postratamiento.^{33 y 40}

Tratamiento

Los pacientes deben realizar ejercicios en casa para mantener la máxima apertura y movilidad de la mandíbula tan pronto como comience la radioterapia. El aumento del trismus debe investigarse para detectar una posible recurrencia local. En caso de limitación es aconsejable un régimen estricto de ejercicios bucales para minimizar el problema. El paciente puede utilizar una cuña simple hecha apilando y pegando las espátulas de la lengua, como guía para mejorar la apertura, este ejercicio debe repetirse al menos tres o cuatro veces al día.³²

El sistema de rehabilitación TheraBite es un sistema portátil diseñado específicamente para tratar trismus e hipomovilidad mandibular. El sistema utiliza movimiento repetitivo pasivo y estiramiento para restaurar la movilidad y flexibilidad de la musculatura de la mandíbula, articulaciones asociadas y tejidos conectivos. Un programa de tratamiento comúnmente utilizado es 7-7-7, siendo siete estiramientos realizados siete veces al día, cada estiramiento durante siete segundos. Las personas que sufren de dolor muscular y/ o articular pueden beneficiarse de ejercicios de estiramiento más largos. Un ejemplo de un programa de tratamiento con estiramientos más largos es 5-5-30, cinco estiramientos cinco veces al día o más, cada estiramiento durante 30 segundos.³²

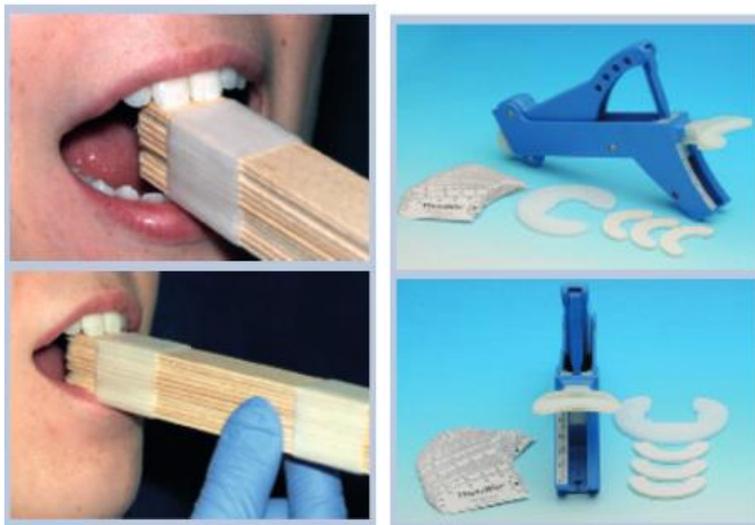


Figura 3.8 Cuña construida a partir de espátulas linguales y sistema de TheraBite.³²

Caries por radiación

El término caries por radiación describe las lesiones rápidas y agresivas que pueden aparecer después de la radioterapia. Su distribución tiende a ser diferente de aquellas lesiones cariosas en poblaciones no irradiadas, apareciendo en los bordes incisales, puntas de las cúspides y superficies lisas.⁴⁰

Es un efecto indirecto de la radioterapia, relacionado con la reducción del flujo salival y la disminución de su capacidad de actuar como buffer, que, junto con cambios en la alimentación, a menudo con aumento de los suplementos de azúcar dificulta la higiene oral y cambia la microflora oral.⁴⁰

De esta manera los factores involucrados en la etiología de la caries por radiación son una dieta cariogénica, cambios en la flora oral, disminución de la cantidad y calidad de la saliva, efectos directos de la radioterapia sobre el esmalte y la dentina y la placa dentobacteriana.⁴⁰



Figura 3.9 Fotografía clínica de la dentición superior izquierda en un paciente un año después del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Esta fotografía muestra la desmineralización desenfrenada de todas las superficies dentales y la estructura dentaria pigmentada, con pérdida de estructura (cavitación) observada a lo largo de los márgenes de las encías y las cúspides de los dientes.⁴⁰

El diferente patrón de distribución de este tipo de caries en puntas de cúspides y superficies lisas puede hacer que la lesión sea de más fácil acceso para la restauración a corto plazo, pero existe un rápido desarrollo y progresión a lo largo de la unión cemento esmalte, por lo que se recomiendan materiales adhesivos y técnicas mínimamente invasivas, como puede ser el uso de aire abrasivo o métodos químico-mecánicos para la excavación de dientes cariados, los cuales pueden ser usados de manera efectiva en combinación con regímenes preventivos.⁴⁰

Osteorradionecrosis

La Osteorradionecrosis (ORN) es un potencial efecto secundario a largo plazo y posiblemente el más grave de la radioterapia. La presentación precoz de ORN, dentro de los dos primeros años, se cree que está relacionado con altas dosis de radioterapia (>70 Gy), mientras que la presentación tardía suele ser secundaria al trauma y a la cicatrización retardada de la herida dentro del tejido comprometido. La extracción se ha considerado uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ORN.³¹

Los pacientes tienen un riesgo particular de ORN cuando:

- La dosis total de radiación superó los 60 Gy
- El paciente tiene alguna inmunodeficiencia.
- El paciente está desnutrido
- Proximidad del tumor al hueso
- Sitio primario del tumor. Mandíbula posterior es más comúnmente afectada por ORN debido a su naturaleza compacta y densa
- Estado de dentición - enfermedad odontogénica y periodontal
- Pobre higiene oral.³¹

Cuando la ORN se desarrolla, suele comenzar como una pequeña área de ruptura de la mucosa con exposición del hueso subyacente. A menudo se caracteriza por dolor óseo profundamente asentado, a menudo con una secreción purulenta que puede incluir hueso secuestrado y puede resultar en una pérdida ósea significativa.

La ORN es una condición dolorosa y debilitante para el paciente y puede ser muy difícil de tratar. El trauma oral se puede reducir mediante la aplicación de una dieta suave y el ajuste o la extracción de cualquier dentadura que podría estar contribuyendo al trauma. El oxígeno hiperbárico se ha utilizado como una modalidad de tratamiento complementario en el manejo de ORN

que tiene como propósito aumentar el gradiente de oxígeno del tejido sanguíneo, lo que aumenta la difusión de oxígeno en los tejidos hipóxicos. El aumento del suministro de oxígeno estimula la proliferación de fibroblastos, la angiogénesis y la formación de colágeno.



Figura 3.10
Osteorradionecrosis con exposición de 2 sitios óseos en la zona anterior de la mandíbula.³⁹

Recientemente, en el tratamiento de la ORN se ha observado un efecto sinérgico entre la pentoxifilina (PTX) y el tocoferol (vitamina E). El agente antioxidante PTX, facilita la microcirculación e inhibe los mecanismos inflamatorios, promueve la proliferación de fibroblastos y la formación de la matriz extracelular. El tocoferol protege la membrana celular contra la peroxidación.³²

Aunque la incidencia de ORN es baja, rara vez se cura espontáneamente una vez que ocurre; en pacientes con lesiones avanzadas, la resección quirúrgica de la mandíbula se hace necesaria.

Después del tratamiento oncológico

En esta etapa se debe controlar periódicamente la eficacia de las medidas de higiene oral establecidas, controlar el estado de salud oral y la eficacia de las restauraciones realizadas antes de la terapia oncológica. También se deben diagnosticar las lesiones encontradas y realizar su tratamiento lo antes

posible. Es de especial importancia la realización de una ortopantomografía cada seis meses para detectar una posible osteorradionecrosis.²³

Los pacientes con salud bucal inestable requerirán un seguimiento más frecuente. El riesgo de enfermedad dental incontrolada después del tratamiento de COCE continúa indefinidamente después de la radioterapia, al igual que el riesgo de osteorradionecrosis. Sin un refuerzo regular de las medidas preventivas y una atención oportuna, la destrucción de la dentición puede ser rápida y difícil de controlar. Por lo tanto, es imperativo el monitoreo regular de la salud oral hasta que se haya determinado que el paciente está manteniendo su propia dentición.³²

Existe la posibilidad de que el paciente requiera exodoncias post radiación como consecuencia de una incorrecta aplicación del protocolo de atención odontológica previo a la terapia oncológica y/o el paciente haya sido negligente en su higiene. De ser así, en lo posible se debe evitar hacer exodoncias entre los 2 meses y un año luego de la radiación por el riesgo de osteorradionecrosis (ORN). En caso de no poder esperar tanto tiempo se puede recurrir al siguiente protocolo:

- Sesiones de terapia de oxígeno hiperbárico (OHB) para reducir el riesgo de ORN, en régimen de 20 sesiones antes de la cirugía y 10 sesiones después.
- Se debe hacer una buena cobertura antibiótica con penicilina G 1 millón de U.I. antes de la extracción y 500 mg de penicilina V vía oral 4 veces al día por 10 días, comenzando 1 hora después de la administración intravenosa. En los alérgicos a la penicilina se dará 1 gr. de eritromicina 1 hora antes de la cirugía y 500 mg de eritromicina oral 4 veces al día por 10 días.

-
- En caso de no poder hacer terapia de OHB se puede recurrir una semana antes de la cirugía a la pentoxifilina 400 mg dos veces al día junto con 1000 UI de vitamina E y luego de la cirugía continuar por 7 semanas más.
 - En la cirugía se hará colgajo y sutura cubriendo bien todo el hueso.³⁸

Refuerzo en la higiene oral para prevenir caries

El paciente debe aplicar un gel de clorhexidina al 1% en una cucharilla personalizada durante cinco minutos cada noche durante 14 días. Esto se repite cada tres o cuatro meses. Se ha demostrado que este tratamiento con clorhexidina mantiene bajo control el nivel de *Streptococcus Mutans* durante al menos tres meses. El gel de flúor se debe utilizar todos los días, cuando se sustituye por gel de clorhexidina cada tres meses durante dos semanas (como se ha descrito anteriormente). Cuando los pacientes no cumplen plenamente este régimen, la caries puede ser incontrolable, especialmente cuando ambas parótidas han sido irradiadas. El uso de productos que contienen fosfopéptidos de caseína, fosfato de calcio, puede resultar beneficioso para las lesiones remineralizantes del esmalte.³²

Colocación de implantes

Para obtener un mayor índice de éxito se deben seguir las siguientes sugerencias:

- Esperar un año o dos luego de finalizada la RT.

- Tener buen estado de salud general y un número normal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.
- No son candidatos los pacientes fumadores, alcohólicos o con mala higiene.
- Durante la instalación del implante evitar los vasoconstrictores, usar turbinas a bajas revoluciones, abundante irrigación y técnica lo más atraumática posible.

-
- Usar implantes recubiertos con hidroxiapatita para favorecer la oseointegración.
 - Esperar 6-8 meses antes de cargar el implante para que haya una buena oseointegración y no usar prótesis de transición.
 - Control periódico estricto para evaluar los resultados e instalar tratamiento oportuno en caso de complicaciones.
 - La terapia de OHB, con el mismo protocolo utilizado en casos de extracción postradiación, incrementa la tasa de éxito.
 - La prótesis debe proveer el mayor diseño higiénico posible.³⁸

Reconstrucción quirúrgica de defectos y prótesis maxilofacial

En los casos de neoplasias muy severas, o de ORN, en la región buco maxilofacial quedan defectos quirúrgicos extensos tanto en tejidos duros como en tejidos blandos que deben, en lo posible, reconstruirse para ofrecer funcionalidad y continuidad estética.²³

CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz del COCE es esencial para salvar la vida de un paciente, minimizando al mismo tiempo el impacto negativo en la calidad de vida que se derivaría de la intervención quirúrgica invasiva. La biopsia quirúrgica y la histopatología se consideran el estándar de oro, los métodos auxiliares deben tenerse en cuenta al momento de realizar un examen clínico objetivo. La comunidad científica actualiza constantemente las medidas preventivas y los métodos de detección para detectar el COCE en una etapa temprana, tienen la intención de reducir el retraso en el diagnóstico.

La prevención, la detección temprana y la intervención oportuna también podrían reducir la carga del COCE de inicio temprano. Crear una conciencia adecuada en la población general sobre los factores de riesgo es la clave para la prevención del COCE en la mayoría de los adultos jóvenes.

El tratamiento oncológico produce un gran número de complicaciones y/o secuelas orales, muchas de ellas muy graves y letales. Para evitar o disminuir la incidencia de estas complicaciones el odontólogo debe ser una pieza clave en el equipo multidisciplinario oncológico y una primera línea en la prevención y defensa. Su participación debe establecerse antes, durante y después del tratamiento oncológico propiamente dicho. Debe existir una correcta interrelación y comunicación fluida entre todos los integrantes del equipo oncológico multidisciplinario para de esta manera asegurar el mejor resultado posible del tratamiento oncológico, lo que repercutirá favorablemente en la cantidad y calidad de la sobrevida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N England J Med* 2002; 347:1593- 603.
2. Sapp, J. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. (2da ed.). Madrid: Elsevier; 2014.
3. Odell, E. *Fundamentos de medicina y patología oral*. (9na ed.). Barcelona, España: Elsevier; 2018.
4. Aguirre, P. Displasia epitelial Concepto y significación. *avances en odontoestomatología*. 2008;24(1): 81-88.
5. Ben, I. *Cáncer oral: prevención y gestión de pacientes*. World Dental Federation. Weblog. [Internet] Disponible en: https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/fdi-oral_cancer-prevention_and_patient_management-a4-es.pdf [Consultado 10 noviembre 2020].
6. Thomson, P.J. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention, proliferation, position, progression, and prediction. *Journal Oral Pathology & Medicine*. 2018;47(1): 803-807.
7. García, V. Bases moleculares del cáncer oral Revisión bibliográfica. *Avances en odontoestomatología*. 2005;21(6): 287-295.
8. Sidrón Antón, M, Somacarrera Pérez, M. *Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento Revisión de la literatura*. *Avances en odontoestomatología*. 2015;31(4): 247-259.
9. Boza, Y. *Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura*. *International Journal of Dental Sciences*. 2017;19(1): 43-50.

-
10. Deepa, A, Sudha, S. Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Adults. *Oral and Maxillofacial Pathology Journal*. 2020;11(2): 60-63.
 11. Briceño, J., Cavagnola, D., Candia, J., Somarriva, C., Fernández, A. Influencia de la periodontitis en el carcinoma oral de células escamosas: revisión narrativa. *Odontología Vital*. 2018;29: 69-76.
 12. Tovío EG, Carmona MC, Díaz AJ, Harris J, Lanfranchi HE. Expresiones clínicas de los desórdenes potencialmente malignos en cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura. *Univ Odontol*. 2018;37(78):1-19.
 13. Warnakulasuriya, S., Johnson, N.W., Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007;36: 575–580.
 14. Mashberg, A, Samit, A. Early Diagnosis of Asymptomatic Oral and Oropharyngeal Squamous Cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(6): 328-351.
 15. *Oral Cancer: Diagnosis and Therapy*, edited by Tadaaki Kirita, and Ken Omura, Springer Japan, 2015.
 16. Abati, S, Bramati, C, Bondi, S. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24): 1-14.
 17. Hubbers, C, Akgul, B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3): 244-248.
 18. Machiels, J.-P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., Gregoire, V., 2020. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(11): 1462–1475.

-
19. Omura, K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2014;14: 423–430.
 20. Wong, T, Wiesenfeld, D. Oral Cancer. *Australian Dental Journal*. 2018;63(1): S91–S99.
 21. Govindan, R. Cáncer de cabeza y cuello. In: Adkins, D, Michel, L (eds.) *Manual Washington de Oncología*. México: 1Wolters Kluwer; 2016. p. 120-132.
 22. Hoon joo, Y, Keun cho, J. Guidelines for the Surgical Management of Oral Cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2019;12(2): 107-144.
 23. Lanza, D. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico Parte I. *Odontoestomatología*. 2011;13(17): 14-25
 24. Vega, N, Corral, M, Estrada, B. Enfermedades orales secundarias a quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello. *Oral*. 2018;19(61): 1644-1651.
 25. Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., Batstone, M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal*. 2014;59: 20–28.
 26. Caballero, A, Rosales, M, Tejeda, F. Mucositis inducida por quimioterapia tratada con crioterapia, método alternativo en paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev AMOP*. 2020;32(1): 23-32.
 27. Rocha, A, Jojoa, A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *CES Odont*. 2011;24(2): 71-78.

-
28. Mora, D. Consideraciones endodónticas en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia. *Odontología Vital*. 2017;2(27): 45-50.
29. Agarwal, P, Upadhyay, R, Agarwal, A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. *Indian J Dent Res*. 2012;23(6): 843.
30. Chamoli, A, Gosavi, A, Shirwadkar, U, Wangdale, K. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*. 2021;121(1): 1-9.
31. Jawad, H, Hodson, N, Nixon, P. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *British Dental Journal*. 2015;218(2): 65-68.
32. Jawad, H, Hodson, N, Nixon, P. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 2. *British Dental Journal*. 2015;218(2): 69-74.
33. Hurtado, D, Estrada, J. Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Univ Odontol*. 2012;31(67): 111-129.
34. Bedini, I. Cáncer oral -Tratamientos médicos -Tratamientos Médicos - Cirugía de Cabeza y Cuello [Internet]. [citado 2021 marzo 29]. Disponible: http://www.cirugiadecabezaycuello.com.ar/contenidos/2016/01/28/Editorial_2776.php
35. Benítez Montero, Mariana, sustentante Frecuencia y diagnóstico temprano del carcinoma oral de células escamosas / 2021
36. Rivas, R. Métodos de diagnóstico clínico en endodoncia. Notas para el estudio de Endodoncia. Weblog. [Internet] Disponible en: <https://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas5Diagnostico/metpalextraoral.html> [Consultado 31 mayo 2021].

-
37. Meza García, G, Muñoz Ibarra, J, Páez valencia, C. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México Experiencia de cinco años. *Avances en odontoestomatología*. 2009;25(1): 19-28.
38. Lanza-Echeveste, D. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico Parte II. *Odontoestomatología*. 2013;15(22): 46-63.
39. Epstein, J.B., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B.A., Kolnick, L., Popplewell, L., Maghami, E. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(6): 400–422.
40. Ortiz-rubio, A, López-verdín, S, Ochoa-Velázquez, H. Manejo odontológico de las complicaciones orales como resultado de la terapia contra el cáncer. *Revista ADM*. 2016;73(1): 6-10.
41. Woo, S.B. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and Neck Pathology*. 2019;13: 423–439.
42. Kumar, V. Cabeza y cuello. In: Lingen, M (ed.) *ROBBINS Y COTRAN Patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier; 2015.
43. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2020;00: 1–19.
44. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *OOOO*. 2018;125(6): 582-590.
45. Carrasco, D. Exploración clínica, cuantificación de la saliva y manejo de muestras obtenidas por biopsia. manual de procedimientos. Weblog. [Internet] Disponible en: http://www.odonto.unam.mx/sites/default/files/inline-files/Intro_Diag_Explo.pdf [Consultado 5 octubre 2021].

-
46. Berner, J, Will, P, Loubies, R, Vidal, P. Examen físico de la cavidad oral. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(3): 167-170.
47. Bengel, W, Will, P, Loubies, R, Vidal, P. Estudio diagnóstico de patologías de la mucosa oral. *Quintessence*. 2010;23(8): 394-403.
48. Awadallah, M, Idle, M. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *OOOO*. 2018;125(6): 628-636.
49. Neville, B, Allen, C, Damm, D, Chi, A. *Oral and Maxillofacial Pathology*. (4ta ed.). Canadá: Elsevier; 2016.
50. Kerawala, C, Roques, T, Jeannon, J. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2): S83–S89.
51. Huang, S, Hahna, E, Chioseab, S. The role of adjuvant (chemo-)radiotherapy in oral cancers in the contemporary era. *Oral Oncology*. 2020;102(104563): 1-9.
52. Speight, P. Update on Oral Epithelial Dysplasia and Progression to Cancer. *Head and Neck Patho*. 2007;1: 61-66.
53. Bello, P. Biopsias en la cavidad oral. *Med Oral*. 2001;3(4): 176-179.
54. Kawashitaa, Y, Soutomea, S, Umeda, M. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Japanese Dental Science Review*. 2020;56: 62-67.
55. Sroussi, H. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*. 2017;6(12): 2918–2931.
56. Brook, I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J*. 2020;38(2): 84-92.

57. Almangusha, A, Mäkitie, A, Triantafyllou, A. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology*. 2020;107(-): 1-6.