



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS ASOCIADO A VPH
EN CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE, 2022
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

ROSAS RABAGO CAROLINA
TAPIA LÓPEZ OSCAR YERED

JURADO DE EXAMEN

DIRECTORA: C.M.F. SÁNCHEZ FABIÁN MÓNICA IVONNE

ASESOR: C.M.F FLORES DÍAZ RAÚL

ASESOR: ESP. MARTÍNEZ NAVARRETE JUAN CARLOS

SINODAL: DRA. MORALES VÁZQUEZ JOSEFINA

SINODAL: DR. LÓPEZ GARCIA ESTEBAN



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Marco teórico	8
Anatomía e histología de la de cavidad oral	8
Anatomía e histología de la faringe	21
Proliferación celular	26
Cáncer	33
Definición	33
Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer	34
Características neoplásicas generales	35
Características histológicas generales en la carcinogénesis	35
Características del cáncer (rasgos generales celulares y moleculares)	38
Virus y sus generalidades	58
Virus del papiloma humano	66
Cáncer de cabeza y cuello	84
Cáncer oral de células escamosas	87
Definición	87
Características clínicas	87
Diagnóstico histopatológico	91
Tratamiento	93
Carcinoma verrucoso (Tumor de Ackerman)	94
Definición	94
Etiología	95
Características clínicas	95
Diagnóstico histopatológico	96
Tratamiento	97
Cáncer de células escamosas en orofaringe	99
Definición	99
Etiología	99
Características clínicas asociadas a VPH	99
Diagnóstico histopatológico	100
Tratamiento	101

Clasificación de cáncer y estadios	101
Epidemiología	105
Cáncer mundial	105
Cáncer en México	106
Cáncer de cabeza y cuello	107
Cáncer de cavidad oral y labio	110
Cáncer de orofaringe	110
Auxiliares de diagnóstico	113
Prevenición	127
Diagnóstico precoz	129
Planteamiento del problema	131
Objetivos	133
Material y método	134
Tipo de estudio	134
Técnica	134
Recursos	136
Conclusiones	137
Propuestas	139
Referencias bibliográficas	140

Resumen

Introducción. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) y orofaringe (CCEO) es una neoplasia que se desarrolla en epitelios planos estratificados; actualmente un importante factor de riesgo para el desarrollo de COCE y el CCEO es el virus del papiloma humano (VPH). Las manifestaciones clínicas del COCE son las leucoplasias y eritroplasias, y una masa cervical para el CCEO. El diagnóstico se realiza a través de una biopsia con la cual se obtiene un estudio histopatológico; la identificación del VPH se realiza mediante diferentes pruebas moleculares, siendo la inmunohistoquímica la prueba más generalizada; los estudios de imagen permiten obtener la estadificación, seguimiento y terapéutica del cáncer.

Objetivo. Describir la asociación entre el cáncer de células escamosas y el VPH en cavidad oral y orofaringe, a través de una revisión bibliográfica, 2022.

Método. Tipo de estudio: descriptivo, revisión bibliográfica; se realizó una revisión sistemática de libros sobre histología, anatomía, patología, biología molecular, microbiología, y artículos en bases de datos como Science direct, Pubmed, Redalyc, SciELO, GLOBOCAN, entre otros.

Conclusión. Los subtipos de alto riesgo del VPH presentan una afinidad para degradar los supresores tumorales de las células, promoviendo el desarrollo de CCEO y COCE; las prácticas sexuales de riesgo son la forma más sugerida de transmisión del VPH, siendo el sexo oral el factor principal para la infección de este virus en cavidad oral y orofaringe; debido a su estructura anatómica, la orofaringe es el sitio más afectado con una mayor incidencia en hombres de 40 a 50 años.

Palabras clave. Virus del Papiloma Humano, cáncer de cavidad oral, cáncer de orofaringe

Abstract

Introduction. Oral and oropharynx squamous cell carcinoma (OSCC and OCC) are neoplasms that develops in the stratified squamous epithelia; nowadays the human papilloma virus (HPV) is an important risk factor in the develop of OSCC and OCC. The clinical manifestations for OSCC are leukoplakia and erythroplasia, and a cervical mass for OCC. The diagnosis is made through a biopsy to obtain a histopathological study; the detection of HPV is done by different molecular tests, the most popular is the immunohistochemistry test; the imaging studies allow to stage, monitoring, and treatment of cancer.

Objective. Describe the association between oral and oropharynx squamous cell carcinoma and HPV through a bibliographic review.

Method. Type of research: descriptive study; it has been made a systematic review of books about histology, anatomy, pathology, molecular biology, microbiology, and articles in databases like Science direct, Pubmed, Redalyc, SciELO, GLOBOCAN, and others.

Conclusion. High-risk HPV subtypes have an affinity to degrade tumor suppressor cells, promoting the development of OSCC and OCC; high-risk sexual behaviors is the most suggested form of HPV transmission, oral sex is the main factor for the infection of the virus in the oral cavity and oropharynx; due to its anatomical structure, the oropharynx is the most affected site with a higher incidence in men about 40 and 50 years of age.

Key words. Human papillomavirus, oral cavity cancer, oropharynx cancer.

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papilomaviridae, tiene una simetría icosaédrica, sin envoltura y de doble cadena de ADN; actualmente dividido en 52 géneros y aproximadamente 133 especies, de las cuales solo cinco géneros destacan por afectar al ser humano debido a su tropismo por el epitelio de las células escamosas; el de mayor importancia oncológica es el Alfa-papilomavirus; el VPH ingresa a la membrana basal del epitelio escamoso estratificado que se encuentra en las mucosas a través de microheridas o abrasiones muy comunes en cavidad oral.

Históricamente es a Hipócrates a quien se le atribuye el nombre de “cáncer” como “karkinoma” (carcinoma). La palabra cáncer se deriva de la palabra “karkinos”, la cual significa cangrejo en griego. Galeno por su parte, incorporo dentro del lenguaje del cáncer la palabra “onkos” la cual hacía referencia a una masa, tumor o hinchazón.

Según la OMS “Cáncer” es un término genérico utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de “tumores malignos” o “neoplasias malignas”; una característica patognomónica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales.

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto cáncer más común en todo el mundo y el 90% corresponden al carcinoma de células escamosas también conocido como espinocelular o epidermoide.

En México, el 5% de todas las neoplasias corresponden al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, que por lo general se identifica en etapas avanzadas.

En 1983 se propuso al VPH como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello; caracterizado por una aparición a edad temprana y una asociación débil o nula con el consumo de alcohol y tabaco, pero una fuerte asociación con el comportamiento sexual, especialmente con el sexo oral.

El sitio anatómico frecuentemente asociado a cáncer de células escamosas VPH positivo es la orofaringe; la mayor parte se producen especialmente en las zonas de las amígdalas palatinas y linguales.

El VPH tipo 16 es el genotipo más prevalente encontrado en el 87% del Cáncer de Células Escamosas de Orofaringe (CCEO) inducidos por VPH, seguido por el VPH tipo 18 y 33.

Los carcinomas de células escamosas orofaríngeos relacionados con el VPH se asocian con un pronóstico favorable al tratamiento y la supervivencia del paciente significativamente.

La elevada tasa de mortalidad asociada al cáncer oral está relacionada con la presentación tardía de una gran proporción de pacientes con enfermedad avanzada. Por lo tanto, el diagnóstico precoz parece ser de suma importancia para lograr un resultado favorable.

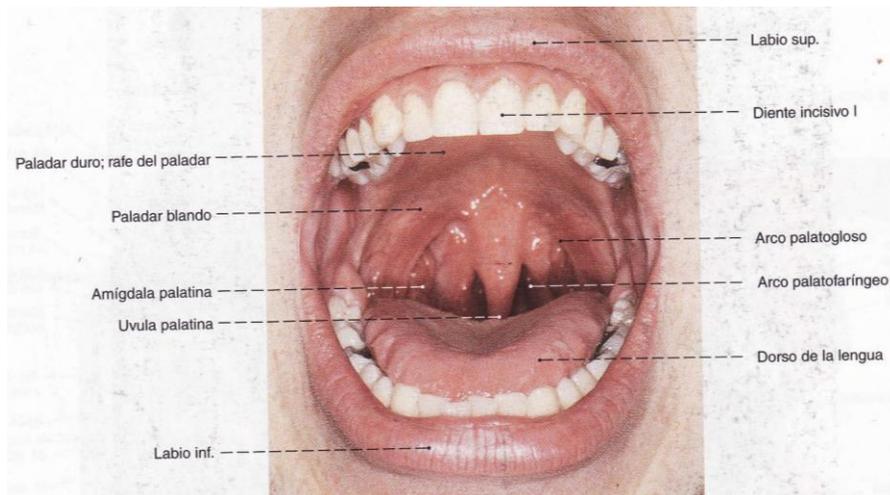
Marco teórico

Anatomía e histología de la de cavidad oral

Cavidad oral

Es una cavidad irregular que compone el primer segmento del tubo digestivo; cuya capacidad varía dependiendo de la proximidad o separación entre la mandíbula y el maxilar; está limitada anteriormente, en ambos lados por las arcadas gingivodentales, superiormente por el paladar duro, e inferiormente por el piso de boca, donde sobresale la lengua; posteriormente, la cavidad bucal comunica con la faringe por un orificio, el istmo de las fauces, circunscrito por el paladar blando o velo del paladar superiormente, los arcos palatoglosos en ambos lados y la base de la lengua inferiormente. ⁽¹⁾ (Ver figura No. 1)

Figura No. 1. Visión ventral de la cavidad bucal.



Fuente: Putz R. Pabst R. Atlas de anatomía humana sobotta. Tomo 1 cabeza, cuello y miembros inferiores. 21ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. 30 - 163.

Estructura de la mucosa oral

La cavidad oral esta tapizada de epitelio escamoso estratificado queratinizado según su región, presentando células superficiales con una pequeña cantidad de queratina y se divide en tres tipos de mucosa: revestimiento, masticatoria y especializada. ⁽²⁾ La mucosa de la cavidad oral está compuesta por dos capas que contribuyen a la lámina propia o dermis (Ver figura No. 2); subyacente a esta zona se halla la submucosa o tejido subcutáneo y son las siguientes:

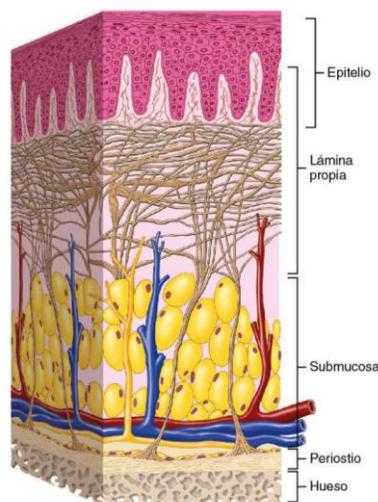
Capa papilar

Contiene tejido conectivo que se extiende en forma de digitaciones en el interior del epitelio; esto aumenta la superficie de contacto del epitelio con el aporte vascular y los nervios.

Capa reticular

Contiene el plexo más profundo de vasos y nervios soportado por el tejido conectivo. ⁽³⁾

Figura No. 2. Relaciones entre la epidermis, la dermis (lamina propia) y el tejido submucoso bucal.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Mucosa de revestimiento

La mucosa de revestimiento está compuesta por una delgada capa de epitelio escamoso estratificado no queratinizado y una lámina propia subyacente de tejido conjuntivo laxo y elástico. ⁽³⁾ El epitelio está formado por los siguientes estratos (Ver figura No. 3):

Estrato basal

Las células de este estrato son cúbicas o cilíndricas con núcleos irregularmente ovoides y muestran numerosas figuras de mitosis; las células basales limitan con una membrana que separa el epitelio y el tejido conectivo llamada lámina basal; las células basales se unen a la lámina basal mediante pequeños discos denominados hemidesmosomas, estos están soportados por fibras de anclaje desde el interior de las células y unen la lámina basal con las células epiteliales a las fibras de colágeno de la lámina propia.

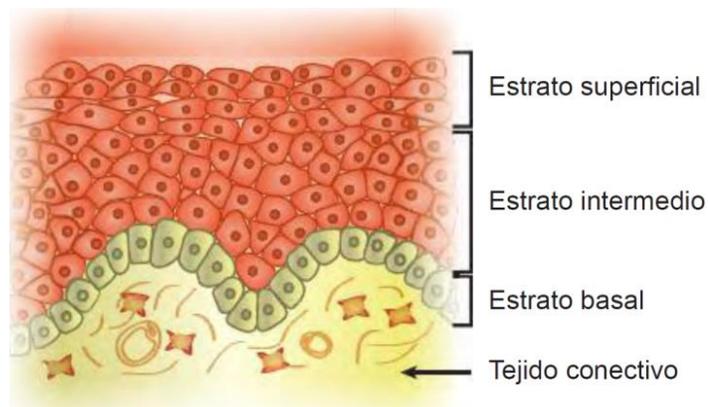
Estrato intermedio o estrato espinoso

En este estrato contiene células ovoides y un poco aplanadas, pudiendo observarse figuras de mitosis en esta capa.

Estrato superficial

Las células son aplanadas y muchas de ellas contienen pequeños núcleos ovoides. ⁽⁴⁾

Figura No. 3. Epitelio no queratinizado.

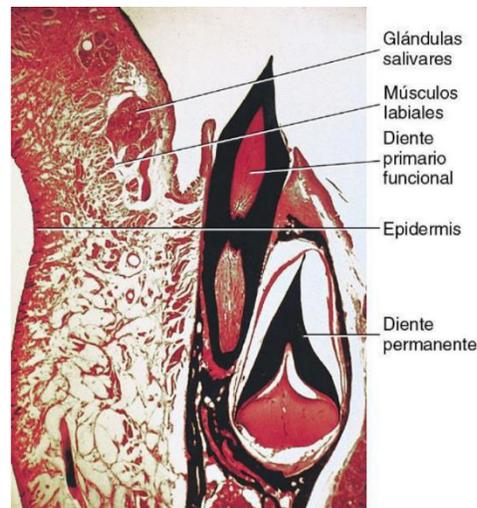


Fuente: Gómez FM, Campos MA. Histología, embriología e Ingeniería tisular bucodental. 4ª Ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2019. 91 - 127.

Labios

La mucosa no queratinizada de los labios se distingue por un borde rojizo denominado borde bermellón; en esta area de union empieza a modificarse en epitelio queratinizado; la superficie bucal interna de los labios está recubierta por una superficie húmeda asociada con glándulas seromucosas y redondeadas de lámina propia; subyacente a la lámina propia está la submucosa, en la que se localizan fibras del músculo orbicular de la boca; en la piel de los labios también se observan folículos pilosos y sus glándulas sebáceas asociadas, músculos erectores del pelo y glándulas sudoríparas. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 4)

Figura No. 4. Histología del labio y el hueso alveolar.

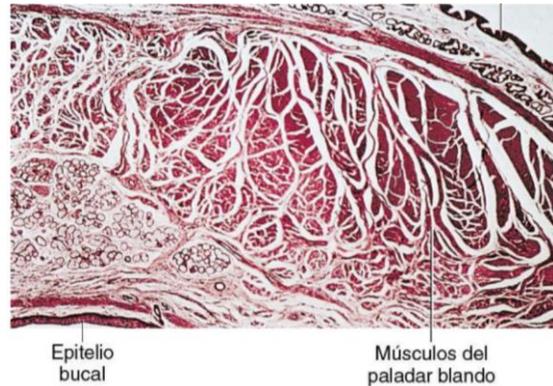


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Paladar blando

Forma el techo de la cavidad bucal, está revestido por epitelio escamoso estratificado, no queratinizado y está fuertemente vascularizado; es de color rosado debido a que la lámina propia contiene muchos vasos sanguíneos pequeños. Subyacente al tejido conectivo de la lámina propia está la submucosa, que contiene una parte central formada por músculo estriado esquelético y presenta muchas glándulas mucosas. ⁽³⁾ (Ver figura No. 5)

Figura No. 5. Corte sagital de paladar blando.

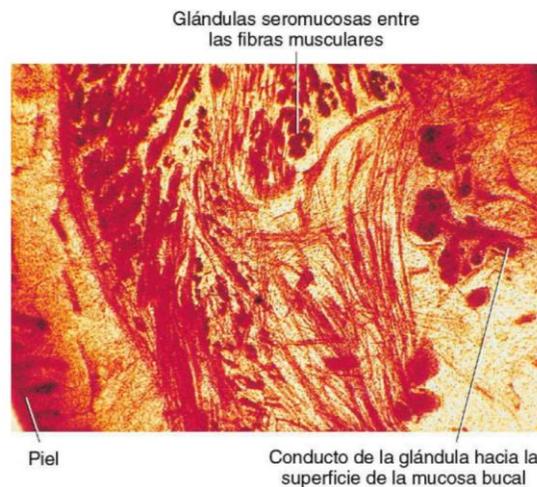


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Mejillas

Las mejillas están revestidas por epitelio escamoso estratificado no queratinizado; la submucosa contiene células adiposas y glándulas mixtas (seromucosas) localizadas dentro y entre las fibras musculares. La presencia de estas glándulas y células adiposas es una característica específica de las mejillas. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 6)

Figura No. 6. Histología de los tejidos de la mejilla.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Cara inferior de la lengua

Su mucosa de revestimiento contiene una lámina propia y submucosa; las fibras musculares están localizadas por debajo de la superficie de la lengua; toda el área muestra densos músculos entremezclados y fibras de tejido conectivo; los límites de la submucosa no son claros, ya que la submucosa continúa con los músculos profundos de la lengua junto con fibras de tejido conectivo. ⁽³⁾ (Ver figura No. 7)

Figura No. 7. Histología cara inferior de la lengua de la cara inferior de la lengua.

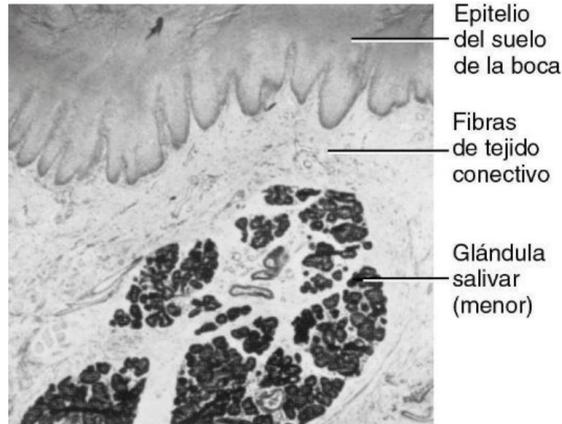


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Piso de boca

La mucosa no queratinizada cubre el piso de boca y aparece laxamente unida a la lámina propia; por el contrario, la mucosa de la cara inferior de la lengua adyacente está firmemente unida. En el piso de la boca hay glándulas salivales menores y las glándulas sublinguales derecha e izquierda (mayores), que producen una secreción predominantemente mucosa. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 8)

Figura No. 8. Histología de la mucosa que reviste el piso de boca.



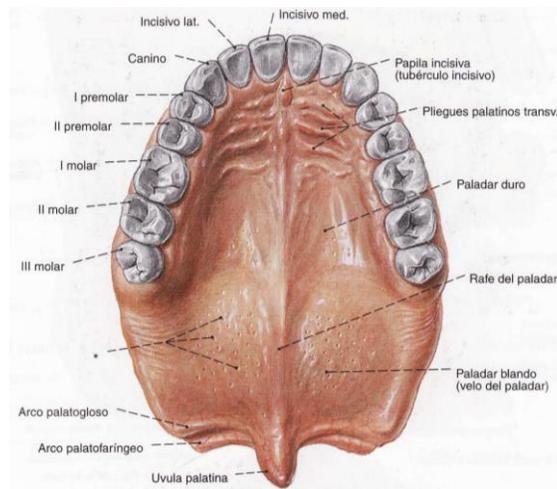
Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Úvula

Tiene una proyección medial cónica, es visible en la parte posterior de la cavidad oral y ayuda a retener los alimentos hasta que estamos listos para deglutir. Su parte central contiene músculo y tejido conjuntivo, revestidos por el epitelio típico de la mucosa oral.

(5, 6) (Ver figura No. 9)

Figura No. 9. Localización de la úvula en el arco dentario superior.



Fuente: Putz R. Pabst R. Atlas de anatomía humana sobotta. Tomo 1 cabeza, cuello y miembros inferiores. 21ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. 30 - 163.

Mucosa masticatoria

La mucosa masticatoria es el epitelio que cubre la encía y el paladar duro. Esta mucosa es más gruesa que la mucosa no queratinizada debido a la adición de los dos siguientes estratos:

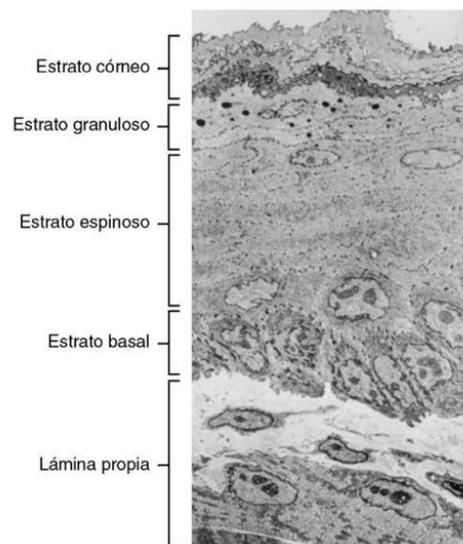
Estrato granuloso

Así denominado debido a que las células contienen muchos gránulos de queratohialina.

Estrato corneo

Se caracteriza por células claras aplanadas y anucleadas llenas de una queratina blanda que reemplaza al citoplasma celular obteniendo una superficie queratinizada de células planas y cornificadas, que ofrecen resistencia a la atrición; estas células están continuamente perdiéndose, siendo reemplazadas por células de las capas subyacentes; a medida que cada célula se mueve hacia la superficie del epitelio, lo hace por medio de uniones celulares con las células vecinas que la sujetan hasta que la célula ha alcanzado un estadio específico de desarrollo. ⁽³⁾ (Ver figura No. 10)

Figura No. 10. Epitelio escamoso estratificado de la cavidad bucal

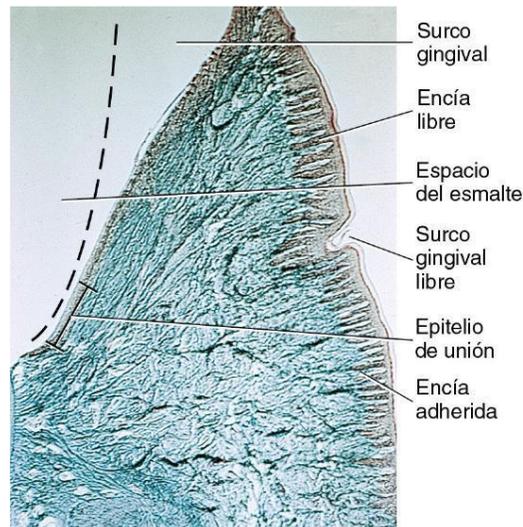


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Encía

La encía es una mucosa que rodea los cuellos de los órganos dentarios y se extiende apicalmente hacia la unión mucogingival formada por lámina propia de tejido conjuntivo semilaxo o denso con papilas (Ver figura No. 11). El tipo de epitelio es estratificado paraqueratinizado o queratinizado y carece de submucosa; la encía se divide en las siguientes zonas: ⁽²⁾

Figura No. 11. Histología de la encía.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Encía adherida

Zona en que la lámina propia está firmemente adherida al periostio y el epitelio bien queratinizado; la encía adherida se muestra punteada debido a los puntos de inserción al hueso alveolar subyacente.

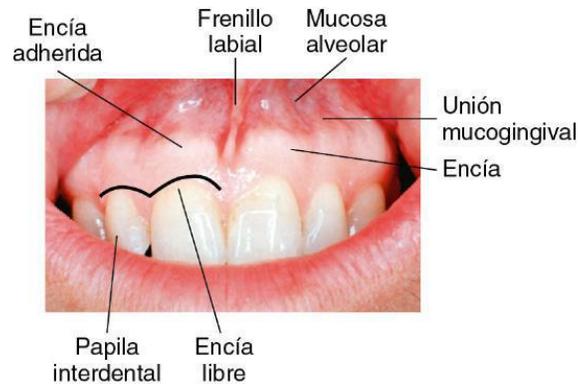
Encía libre

Está limitada en su borde interno por el surco gingival, que la separa del órgano dentario, en su margen externo por la cavidad bucal y apicalmente en su superficie libre por el surco gingival libre; posee una superficie lisa, en algunos casos puede estar cubierta con mucosa paraqueratinizada. ⁽³⁾

Papila interdental (surco interdental)

Es la encía localizada entre los órganos dentarios y que se extiende sobre el área interproximal de las coronas en las caras labial y lingual; este tejido llena el espacio creado por las áreas cervicales estrechadas de las coronas adyacentes. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 12)

Figura No. 12. Localización de las encías libre y adherida.

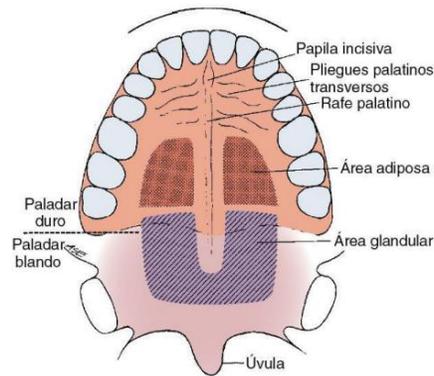


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Paladar duro

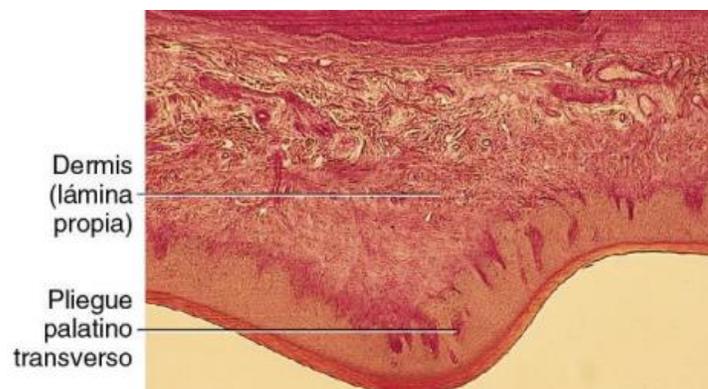
Está cubierto por epitelio escamoso estratificado queratinizado, la línea media se denomina rafe medio; a cada lado del rafe medio se encuentran crestas de tejido denominadas pliegues palatinos transversos; estos pliegues de epitelio están sustentados por densa lámina propia. ^(4, 5) (Ver figura No. 13 y No. 14). En el paladar anterior lateral se localiza una zona de tejido adiposo en la submucosa y la zona posterior lateral, hay tejido glandular mucoso. ^(3, 4)

Figura No. 13. Localización de la zona adiposa y glandular del paladar.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Figura No. 14. Corte histológico del paladar anterior.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Mucosa especializada

Lengua

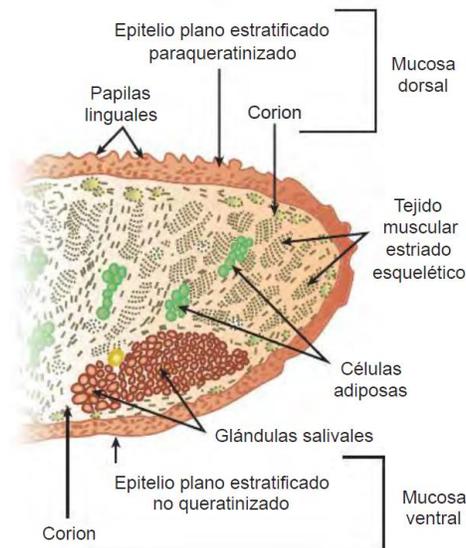
Es un órgano constituido por tejido muscular estriado esquelético, tapizada por mucosa; favorece la trituración de los alimentos que realizan los órganos dentarios durante la masticación y la formación del bolo alimenticio; su función especial es participar en la percepción gustativa, al recibir estímulos de los distintos tipos de sabores. (2, 5)

Desde el punto de vista histológico, la lengua está constituida por mucosa, submucosa y tejido muscular estriado

Mucosa

La lengua presenta una cara dorsal y una ventral; la mucosa que recubre a cada una de ellas es diferente. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 15)

Figura No. 15. Corte sagital de la lengua.



Fuente: Gómez FM, Campos MA. Histología, embriología e Ingeniería tisular bucodental. 4ª Ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2019. 91 - 127.

Superficie dorsal

Está dividida en dos partes por una línea en forma de “V” la que cubre los dos tercios anteriores o cuerpo (zona bucal de la lengua) y la que cubre el tercio posterior o raíz (zona faríngea de la lengua). ^(4, 5)

Zona bucal de la lengua

Está compuesta por un epitelio plano estratificado paraqueratinizado y/o parcialmente queratinizado; es de forma irregular por la presencia de papilas (filiformes, caliciforme, fungiformes y foliadas).

Zona faríngea

Está compuesta por un epitelio plano estratificado no queratinizado en estrecha relación con cúmulos linfáticos (tejido amigdalino lingual). La mucosa que recubre esta porción de la lengua no contiene papilas verdaderas. ⁽⁴⁾

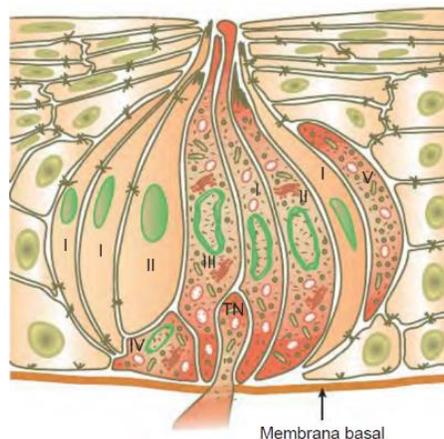
Corpúsculos gustativos

Encargados del sentido del gusto; se encuentran en mayor cantidad en las papilas caliciformes y en menor cantidad en paladar blando y en la región bucofaríngea; los corpúsculos tienen forma redondeada u oval y ocupan casi todo el espesor del epitelio. (Ver figura No. 16). Según la región, estas células son sensibles a los siguientes sabores:

- Salado: región lateral de lengua.
- Dulce: punta de la lengua.
- Acido: región anterior y lateral posterior.
- Amargo: región posterior.

Ciertas regiones de la lengua reaccionan con mayor intensidad a distintos sabores, sin embargo, no existen diferencias estructurales de los botones en las distintas regiones, por ende, todos pueden percibir los distintos sabores. ^(3, 4)

Figura No. 16. Corpúsculo gustativo.



Fuente: Gómez FM, Campos MA. Histología, embriología e Ingeniería tisular bucodental. 4ª Ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2019. 91 - 127.

Submucosa

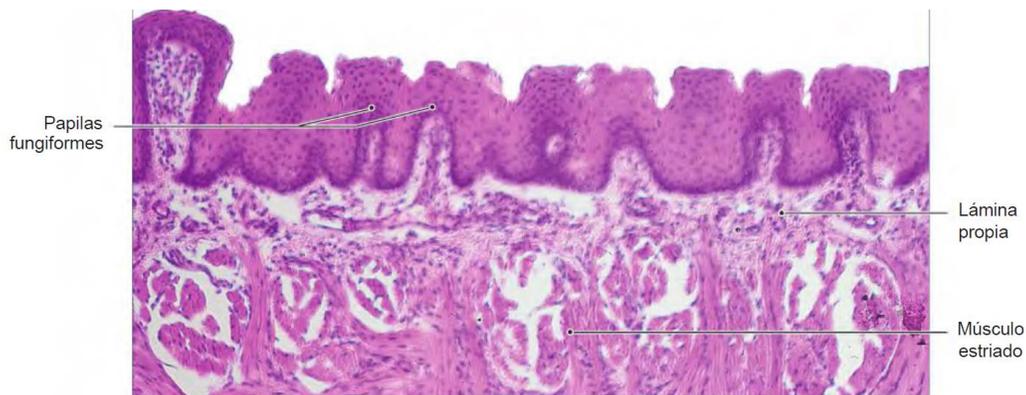
Está constituida por tejido conectivo de tipo denso; allí se encuentran las glándulas salivales menores, de acuerdo con su localización, reciben diferentes nombres:

- Blandin y Nuhn situadas cerca de la punta de la lengua
- Weber situadas en la posición lateral y posteriores a las papilas caliciformes en relación con la amígdala lingual. ⁽⁴⁾

Capa muscular

Está constituida por tejido muscular estriado esquelético, insertado en la submucosa, que permite el movimiento con diferentes vasos sanguíneos y linfáticos que constituyen una red en la mucosa y submucosa. ^(2, 4, 5) (Ver figura No. 17).

Figura No. 17. Mucosa dorsal de la lengua.



Fuente: Gómez FM, Campos MA. Histología, embriología e Ingeniería tisular bucodental. 4ª Ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2019. 91 - 127.

Anatomía e histología de la faringe

La faringe es un sitio que comunica el aparato respiratorio y digestivo, su revestimiento está constituido por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, tejido linfoide y glándulas salivales accesorias en la región que se continúa con el esófago, haciéndose cilíndrico pseudopluriestratificado ciliado en la región que se comunica con la cavidad nasal; en la lámina propia de la faringe se encuentran los pequeños grupos de glándulas

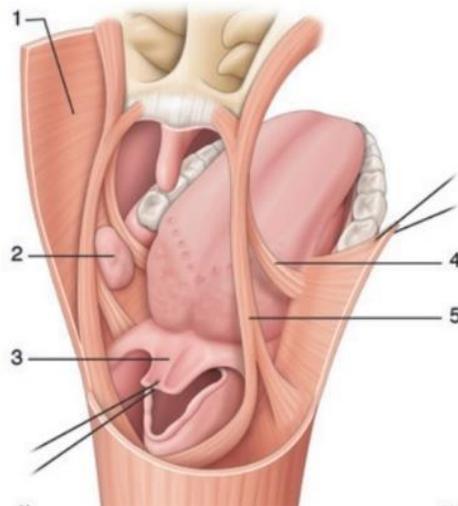
salivales mucosas; los músculos constrictor y longitudinal de la faringe se localizan externamente a la mucosa. ^(3, 7)

División anatómica:

- Pared posterior: primeras vértebras cervicales.
- Paredes laterales de la faringe: amígdalas y pilares palatinos.
- Base de la lengua: región de las valleculas y surcos amigdaloglosos.
- Velo del paladar: separa la orofaringe de la rinofaringe. ⁽⁷⁾ (Ver figura No. 18 y No. 19)

Figura No. 18. Vista posterior de la orofaringe.

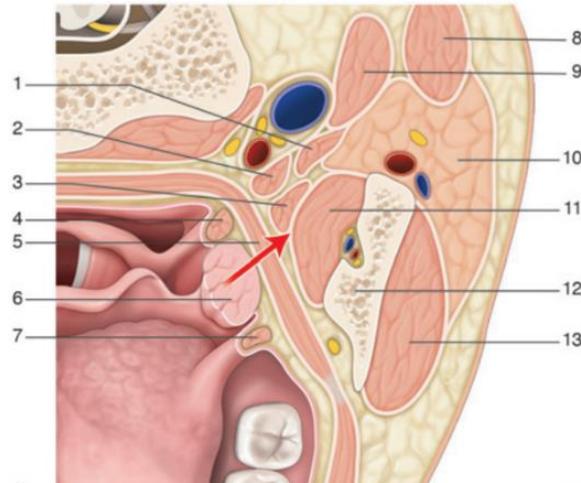
1. Músculo constrictor de la faringe; 2. Amígdala palatina; 3. epiglotis; 4. músculo palatogloso; 5. músculo palatofaríngeo.



Fuente: Mirghani H, Blanchard P. Cáncer de orofaringe. EMC – Otorrino. [Internet]. 2020 [Citado el 28 noviembre 2022]; 49 (4): 1 – 18.

Figura No. 19. Vista desde un corte transversal.

1. Músculo estilohioideo; 2. Músculo estilofaríngeo; 3. Músculo estilogloso; 4. Músculo palatofaríngeo; 5. Músculo constrictor de la faringe; 6. Amígdala palatina; 7. Músculo palatogloso; 8. Músculo esternocleidomastoideo 9. Músculo digástrico; 10. Glándula parótida; 11. Músculo pterigoideo medial; 12. Mandíbula; 13. Músculo masetero.

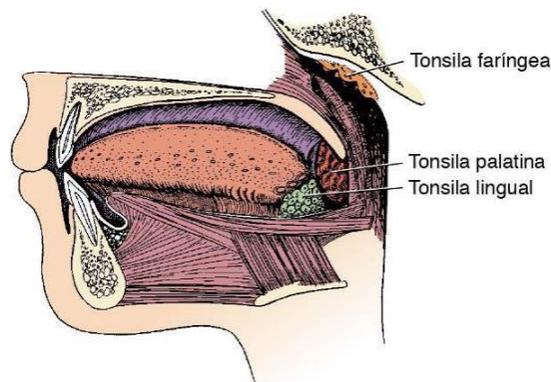


Fuente: Mirghani H, Blanchard P. Cáncer de orofaringe. EMC – Otorrino. [Internet]. 2020 [Citado el 28 noviembre 2022]; 49 (4): 1 – 18.

Tejido tonsilar

Forma parte del sistema linfático y está compuesto de tejido linfático o nodulillos linfáticos; estos, pueden tener centros germinales, sitios activos de formación de linfocitos; el tejido tonsilar rodea la orofaringe formando un anillo denominado anillo de Waldeyer. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 20)

Figura No. 20. Localización de los tres grupos tonsilares.

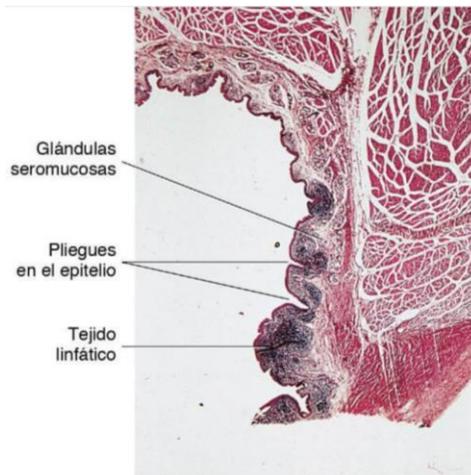


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Tonsila faríngea o adenoide

Está localizada en la pared posterior de la porción superior de la nasofaringe y presenta un epitelio respiratorio; puede crecer lateralmente, rodeando los orificios de las trompas auditivas (de Eustaquio) y se denomina tonsila tubárica. No tiene criptas, pero presenta pliegues ocasionales que aparecen como hendiduras en la mucosa. ⁽²⁾ (Ver figura No. 21)

Figura No. 21. Aspecto histológico de la tonsila faríngea.

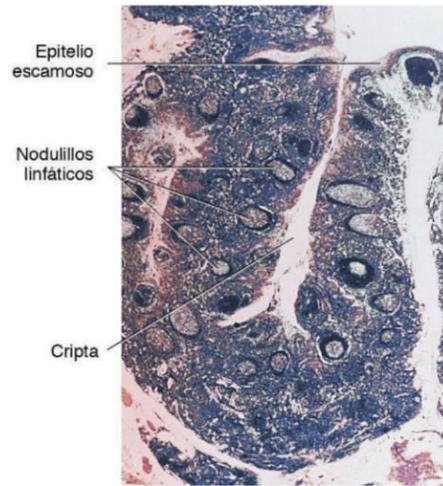


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Tonsilas palatinas

Son las tonsilas más grandes y se hallan divididas en lobulillos por las criptas y contienen numerosos nodulillos linfáticos, que a su vez son centros germinales; están ubicadas adyacentes a los molares bilateralmente y posee un epitelio escamoso estratificado no queratinizado; tienen criptas profundas y ramificadas. ⁽³⁾ (Ver figura No. 22).

Figura No. 22. Histología de tonsila palatina.

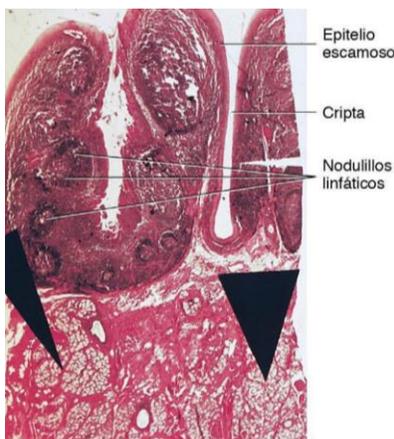


Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Tonsilas linguales

Están ubicadas bilateralmente en la superficie del tercio posterior de la lengua y poseen un epitelio escamoso estratificado no queratinizado; están compuestas por criptas con amplias aberturas y no están ramificadas; forman hileras de nodulillos linfáticos soportados por tabiques de tejido conectivo que se encuentran en cada lobulillo de la glándula. ⁽³⁾ (Ver figura No. 23).

Figura No. 23. Histología de la tonsila lingual.



Fuente: Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.

Proliferación celular

La proliferación celular es la multiplicación celular a partir de una célula progenitora; regulada por numerosos factores de crecimiento e inhibidores. ⁽⁴⁾

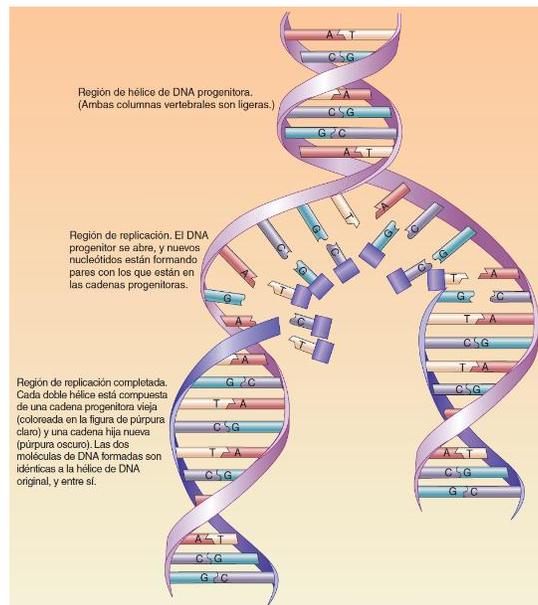
Síntesis de ADN y división celular

En la división celular cada cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de su núcleo, actúa como una plantilla para la formación de una nueva cadena complementaria; el ADN es el único tipo de molécula en el organismo que tiene la capacidad de replicarse a sí misma; existen mecanismos dentro de la célula en división para asegurar que las copias duplicadas de ADN se distribuyan de manera apropiada a las células hijas. ⁽⁸⁾

Replicación del ADN

Cuando una célula va a dividirse, cada molécula de ADN se replica por sí misma, y cada una de las copias de ADN idénticas así producidas se distribuyen a las dos células hijas; la replicación del ADN requiere la acción de un complejo compuesto de muchas enzimas y proteínas; las enzimas llamadas ADN polimerasas unen los nucleótidos entre sí para formar una segunda cadena de polinucleótidos en cada ADN que es complementaria a la primera cadena ADN; de esta manera, se forman dos nuevas moléculas de ADN, cada una de las cuales contiene dos cadenas complementarias produciendo dos nuevas moléculas de ADN de doble hélice que contienen la misma secuencia de bases que la molécula progenitora (Ver figura No. 24); por ende, cuando el ADN se replica, cada copia está compuesta por una cadena nueva y una cadena de la molécula de ADN original denominándose replicación semiconservadora (la mitad del ADN original se “conserva” en cada una de las moléculas de ADN nuevas); por este mecanismo, la secuencia de bases en el ADN (la base del código genético) se preserva de una generación a la siguiente. ⁽⁸⁾

Figura No. 24. Replicación del ADN.



Fuente: Fox IS. Fisiología humana. 14ª Ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2017. 50-86.

Ciclo celular

Cada célula se produce de su célula progenitora; cuando la célula hija se divide, se convierte a su vez en dos nuevas células; este proceso está regulado de forma estrecha en el que participan muchas moléculas y vías interrelacionadas; la replicación de las células es estimulada por factores de crecimiento o mediante la transmisión de señales de los elementos de la matriz extracelular (MEC) a través de las integrinas para conseguir la replicación y división del ADN. ⁽⁸⁾ La célula atraviesa una serie de acontecimientos regulados de forma estrecha:

Interfase

En esta fase la célula no se está dividiendo, pasa la mayor parte de su vida, se prepara para la mitosis y esta subdivida en 3 fases:

Fase presintética gap 1 (G₁)

Es el periodo que transcurre entre el final de la mitosis y el inicio de la síntesis de ADN. ⁽⁴⁾ la célula puede estar creciendo durante este tiempo y en esta transición interviene la activación de la transcripción de un gran número de genes, incluidos diversos

protooncogenes y genes necesarios para la síntesis de ribosomas y la traducción de las proteínas; las células desempeñan las funciones fisiológicas características del tejido en el cual se encuentran. El ADN de las células en reposo en la fase G_1 , produce ácido ribonucleico mensajero (RNAm) y proteínas.

El ciclo celular dispone de múltiples controles de calidad que se llaman “puntos de control”, sobre todo durante el paso de la fase G_1 a S; entre estos controles se incluyen activadores, inhibidores y sensores responsables de los puntos de control. ^(8, 9) Cada una de estas fases están reguladas por un gran número de genes y proteínas encargadas de dirigir e inducir la muerte celular en aquellos casos en los que la proliferación celular ocurre de forma anómala o descontrolada; entre estos genes, hay que destacar los denominados genes supresores tumorales p53, p16, p21, E2F y MDM2, entre otros. ⁽⁴⁾

Punto de control G1/S

Esta etapa está regulada de forma estrecha por proteínas llamadas ciclinas y las enzimas asociadas a ellas, llamadas cinasas dependientes de ciclinas (CDK); estas adquieren actividad catalítica mediante la unión y formación de complejos con las ciclinas; las CDK activadas de estos complejos dirigen el ciclo celular mediante la fosforilación de unas proteínas fundamentales para las transiciones dentro del ciclo; la proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (RB), impide que las células se repliquen mediante la formación de un complejo inactivo sólido con el factor de transcripción E2F; la fosforilación de RB condiciona que se libere, de forma que se activa E2F y puede estimular la transcripción de los genes cuyos productos dirigen a las células a través del ciclo. La actividad de los complejos ciclina-CDK viene regulada de forma estrecha por los inhibidores de CDK, algunos factores de crecimiento bloquean la producción de estos inhibidores. Dentro del ciclo celular se incorporan mecanismos de vigilancia, que tratan principalmente de detectar lesiones en el ADN y los cromosomas. Las células de G_1 progresan por el ciclo y alcanzan un estado crítico en la transición G_1/S ; que es un paso limitante de la velocidad para la replicación; cuando superan este punto de restricción, las células normales quedan comprometidas de forma irreversible para la replicación del ADN. ⁽⁹⁾

Fase de síntesis de ADN (S)

En esta fase se produce la replicación o síntesis del ADN y la célula alcanza una carga genética del doble de la normal; esta duplicación del material genético se produce como paso previo a la división celular. ⁽⁴⁾

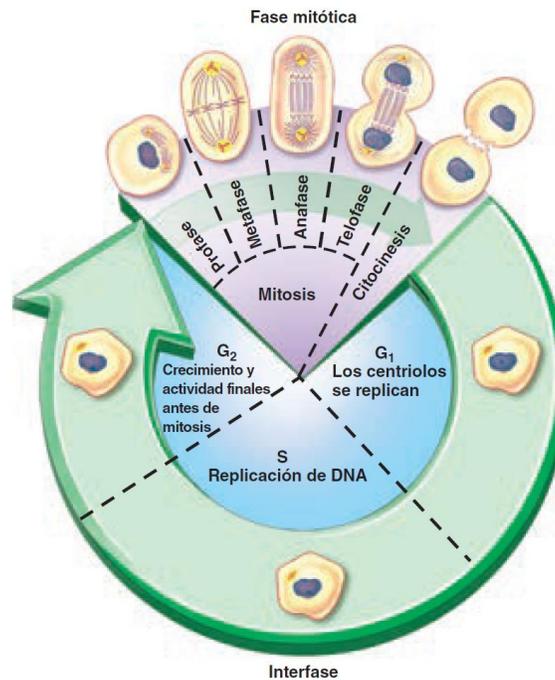
Fase premitótica gap 2 (G₂)

La cromatina se condensa formando estructuras cortas y gruesas completando la interfase.

Punto de control en G₂/M

Comprueba el ADN tras la replicación y vigila si la célula puede entrar en la mitosis de forma segura. Cuando una célula percibe un daño en el ADN, la activación del punto de control retrasa el ciclo celular para activar los mecanismos de reparación del ADN; cuando las alteraciones del ADN son demasiado graves para poder repararlas, las células se eliminan mediante apoptosis o entran en una fase de no replicación, que se llama senescencia, principalmente mediada por mecanismos dependientes de p53. ^(8, 9) (Ver figura No. 25).

Figura No. 25. Ciclo de vida de una célula.



Fuente: Fox IS. Fisiología humana. 14^a Ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2017. 50-86.

Fase de mitosis (M)

En esta fase se produce la división celular que se subdivide en cuatro etapas que al finalizar tendrá como resultado la generación de dos células hijas. ⁽⁴⁾ (Ver figura No. 26):

Profase

Los cromosomas se hacen visibles como estructuras distintivas.

Metafase

Los cromosomas se alinean en una sola fila a lo largo del ecuador de la célula; este alineamiento de cromosomas en el ecuador se produce por la acción de fibras del huso, que están fijadas a una estructura proteínica llamada cinetocoro en el centrómero de cada cromosoma.

Anafase

Empieza cuando los centrómeros se dividen y se separan, y las fibras del huso se acortan, lo que tira de las dos cromátidas en cada cromosoma hacia polos opuestos; por ende, cada polo contiene una copia de cada uno de los 46 cromosomas.

Telofase

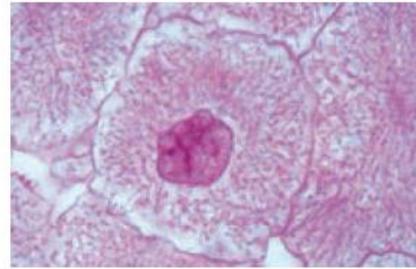
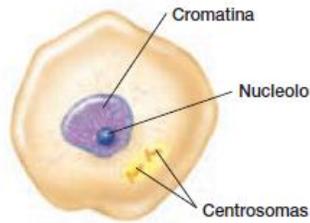
La división del citoplasma (citocinesis) origina la producción de dos células hijas que son genéticamente idénticas entre sí y a la célula progenitora original. ⁽⁸⁾

Las células quiescentes que no han entrado en el ciclo celular se sitúan en la fase G_0 . Cada fase del ciclo celular depende de la activación adecuada y la culminación de la fase previa; las células pueden entrar a G_1 desde un estado G_0 (células quiescentes) o tras completar la mitosis (células que se replican de forma continua). ^(4, 9)

Figura No. 26. Etapas de la mitosis.

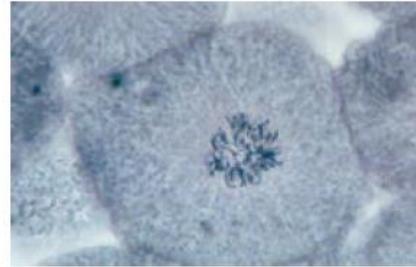
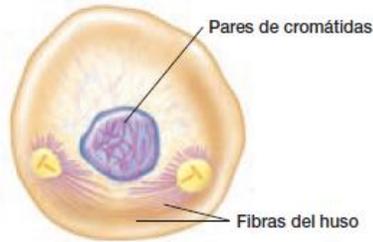
(a) Interfase

- Los cromosomas están en una forma extendida, y se observan como cromatina en el microscopio electrónico.
- El núcleo es visible.



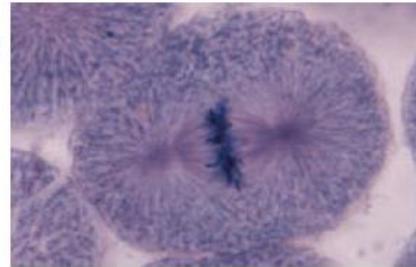
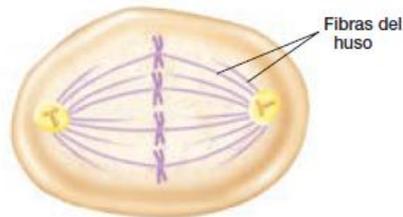
(b) Profase

- Se observa que los cromosomas constan de dos cromátidas unidas por un centrómero.
- Los centriolos se separan y van hacia polos opuestos de la célula.
- Se producen fibras del huso y se extienden desde cada centrómero.
- La membrana nuclear empieza a desaparecer.
- El nucleolo ya no es visible.



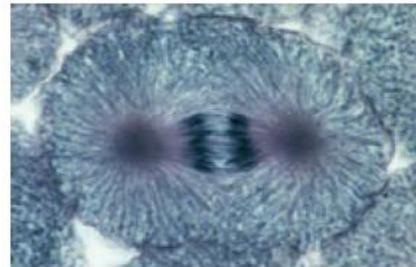
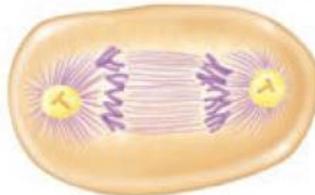
(c) Metafase

- Los cromosomas están alineados en el ecuador de la célula.
- Las fibras del huso de cada centriolo se fijan a los centrómeros de los cromosomas.
- La membrana nuclear ha desaparecido.



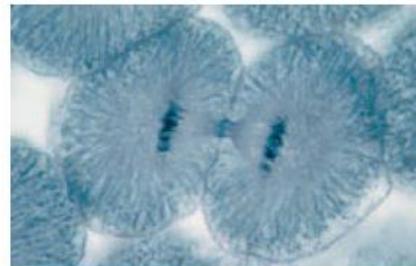
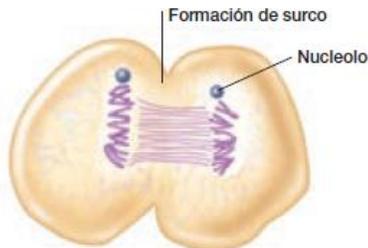
(d) Anafase

- Los centrómeros se dividen, y las cromátidas hermanas se separan a medida que se tira de cada una hacia un polo opuesto.



(e) Telofase

- Los cromosomas se hacen más grandes, más delgados y menos evidentes.
- Se forman nuevas membranas nucleares.
- El núcleo reaparece.
- La división celular está casi completa.



Fuente: Fox IS. Fisiología humana. 14ª Ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2017. 50-86.

Diferenciación

Es el proceso por el cual una célula pasa de ser una célula con escasos caracteres específicos a ser una célula de un tipo celular concreto con características propias y distintas a los otros tipos (neuronas, osteocitos y osteoclastos). Las células que presentan una menor capacidad de diferenciación poseen una mayor capacidad para dividirse por mitosis; por el contrario, las células más diferenciadas tienen escasa o nula capacidad para dividirse y multiplicarse. ⁽⁴⁾ Las células madre son más indiferenciadas y tienen una mayor capacidad para dividirse y multiplicarse; constituyen el origen y el reservorio de todos los tipos de tejidos del organismo, poseen la capacidad para diferenciarse en distintos tipos celulares de acuerdo con su potencialidad se reconocen las siguientes:

Células madre totipotentes

Capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula o incluso en un organismo completo; en primer lugar, las células con una mayor potencialidad.

Células madre pluripotentes

Son aquellas que pueden diferenciarse en cualquier tipo celular (ameloblastos, células de la piel, hepatocitos), pero no pueden originar a un individuo completo; este tipo de células se encuentran en el embrión humano en fase de blastocisto.

Células madre multipotentes

Son aquellas que pueden diferenciarse en células de distinto tipo, pero únicamente cuando estas pertenezcan a una misma familia de células (célula mesenquimática indiferenciada es multipotente y de ella derivan fibroblastos, condroblastos, osteoblastos, entre otros).

Células madre monopotentes

Solo puede diferenciarse hacia un tipo de célula adulta (osteoblastos a osteocitos). ⁽⁹⁾

Cáncer

El registro más antiguo del cáncer data de 1.7 millones de años atrás con un osteosarcoma que apareció en el quinto metatarso de un ancestro humano. En 1862 Edwin Smith describe casos de tumores de seno y úlceras en restos de momias de Egipto y Perú que datan del año 3000 a.C. En 400 a.C Hipócrates padre de la medicina, propuso la teoría humoral que atribuye el exceso de bilis negra como causa del cáncer; es él quien establece los conceptos de “carcinosis” y “carcinoma” que dieron origen a la palabra “cáncer” que deriva del griego “karkinos” o cangrejo, se relacionaba a la aparición de vasos sanguíneos en los tumores imitando las tenazas de un cangrejo estirándose. ^(9, 10) En 168 a.C Galeno afirma que el cáncer se podía curar al ser descubierto tempranamente; también consideró que en los estadios posteriores el mejor tratamiento era cortar el área afectada o tratarla por medio de cauterización; incluso relacionó la alimentación con el desarrollo de la enfermedad; e incorporó dentro del lenguaje del cáncer, la palabra “onkos”, la cual hacía referencia a una masa, tumor o hinchazón; esta es la raíz de la oncología, la rama de la medicina dedicada al estudio del cáncer. En el siglo XVII se describen a los vasos linfáticos como principal causa del cáncer. En 1911 se documentó una causa viral del cáncer en gallinas y se identificaron carcinógenos químicos y físicos. ⁽¹⁰⁾

Definición

La OMS define al cáncer como un término amplio utilizado para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada. ⁽¹¹⁾ Los términos comunes para designar el cáncer son neoplasia maligna y tumor maligno. ⁽¹²⁾

Neoplasia

Se define como una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y está descoordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma forma excesiva después de cesar los estímulos que desencadenaron el cambio. ⁽⁹⁾

Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer

Ambientales

Parecen conformar los factores predominantes de riesgo para la mayoría de los cánceres. Entre los elementos ambientales conocidos que modifican el riesgo de cáncer se encuentran: rayos ultravioletas, niebla toxica, medicamentos, dietas ricas en grasas, consumo de alcohol, tabaco, trastornos patológicos inflamatorios crónicos y agentes infecciosos. El alcohol y el tabaco juntos aumentan de forma sinérgica el peligro, de sufrir cánceres del aparato respiratorio y digestivo alto.

Edad

Gran parte de los carcinomas aparecen en los últimos años de la vida (> 55 años). La acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas aumenta con la edad, aunada a la disminución en la competencia inmunitaria que acompaña el envejecimiento. Los tipos de cánceres que predominan en niños son significativamente diferentes de los que se observan en adultos.

Hereditarios

Menos de un 10% de los pacientes con cáncer tiene mutaciones hereditarias que predisponen al cáncer y la frecuencia es incluso más baja (alrededor de 0,1%) para ciertos tipos de tumores; los genes asociados de forma causal con cánceres que tienen un fuerte componente hereditario, generalmente también están implicados en las formas esporádicas mucho más frecuentes del mismo tumor.

Trastornos adquiridos predisponentes

Se pueden dividir en inflamaciones crónicas, lesiones precursoras que comprenden una gama diversa de alteraciones, asociadas todas ellas a una mayor replicación celular debido a que se crea un terreno fértil para los tumores malignos. Por último, los estados de inmunodeficiencia predisponen a los cánceres inducidos por virus. ^(9, 13, 14)

Características neoplásicas generales

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos:

Parénquima

Formado de células neoplásicas clonales.

Estroma Reactivo

Formado por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y cantidades variables de macrófagos y linfocitos. El crecimiento y evolución del tumor depende de este, ya que proporciona un armazón estructural esencial para las células en crecimiento. ⁽⁹⁾

Características histológicas generales en la carcinogénesis

La carcinogénesis en la cavidad bucal comienza como hiperplasia epitelial, progresa a displasia y termina en un fenotipo maligno, habitualmente precedido por lesiones y condiciones premalignas. ⁽¹⁵⁾

Diferenciación

Grado en el que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan a las células parenquimatosas normales correspondientes, tanto morfológica como funcionalmente y se dividen en bien diferenciadas, moderadamente diferenciadas e indiferenciadas. ⁽¹⁶⁾

Anaplasia

Es la ausencia de diferenciación. Se considera un marcador de malignidad y está asociado a otros cambios morfológicos como:

Pleomorfismo: variación en el tamaño, forma de los núcleos y células.

Morfología nuclear anormal: la forma nuclear es variable y a menudo irregular, hiper cromáticos y están desproporcionados en su relación núcleo-citoplasma (1:1).

Mitosis: la característica morfológica de malignidad, son las figuras mitóticas atípicas, anormales, que en ocasiones producen husos tripolares, cuadripolares o multipolares.

Perdida de la polaridad: orientación alterada; las grandes masas de células tumorales crecen de forma anárquica y desorganizada. Otros cambios: formación de células

gigantes tumorales, algunas de las cuales poseen sólo un enorme núcleo polimórfico único y otras tienen dos o hipercromáticos grandes.

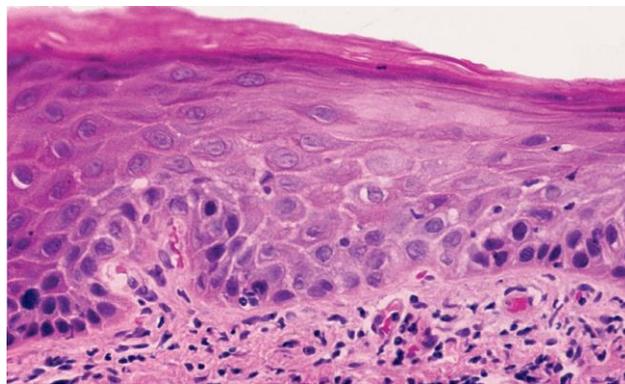
Metaplasia

Es la sustitución de un tipo de célula por otro tipo, casi siempre se encuentra en asociación con lesión, reparación y regeneración tisular; a menudo el tipo celular sustitutivo es más susceptible a un cambio en el entorno. ⁽⁹⁾

Displasia

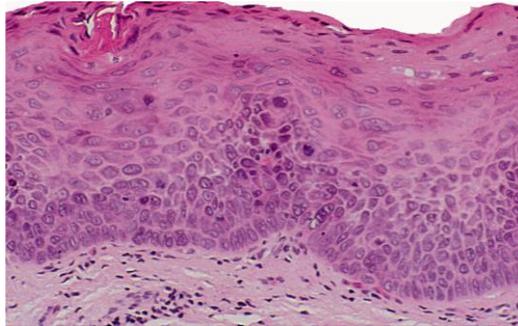
Es un crecimiento desordenado. La displasia se encuentra principalmente en los epitelios y existe una pérdida de uniformidad de las células individuales, así como una pérdida de su orientación arquitectural y núcleos hipercromáticos; el grado de displasia epitelial hace referencia a la severidad. ⁽¹⁷⁾ (Ver figura No. 27, 28, 29 y 30).

Figura No. 27. Displasia leve: alteraciones limitadas principalmente a las capas basales y parabasales.



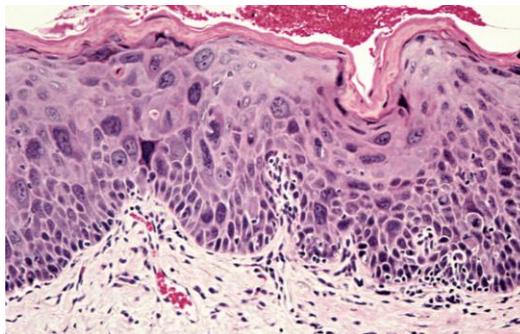
Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4a Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407

Figura No. 28. Displasia moderada: afectación desde la capa basal a la parte media de la capa espinosa.



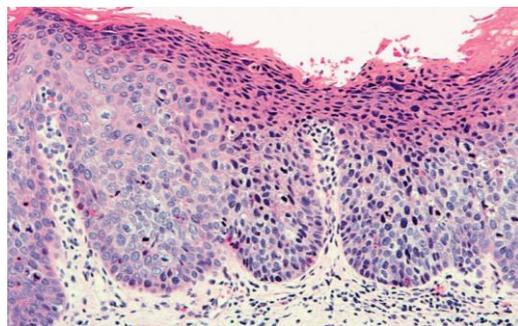
Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4a Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407

Figura No. 29. Displasia severa: alteraciones desde la capa basal al nivel medio superior del epitelio.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4a Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407

Figura No. 30. Carcinoma in situ: involucra todo el espesor del epitelio.

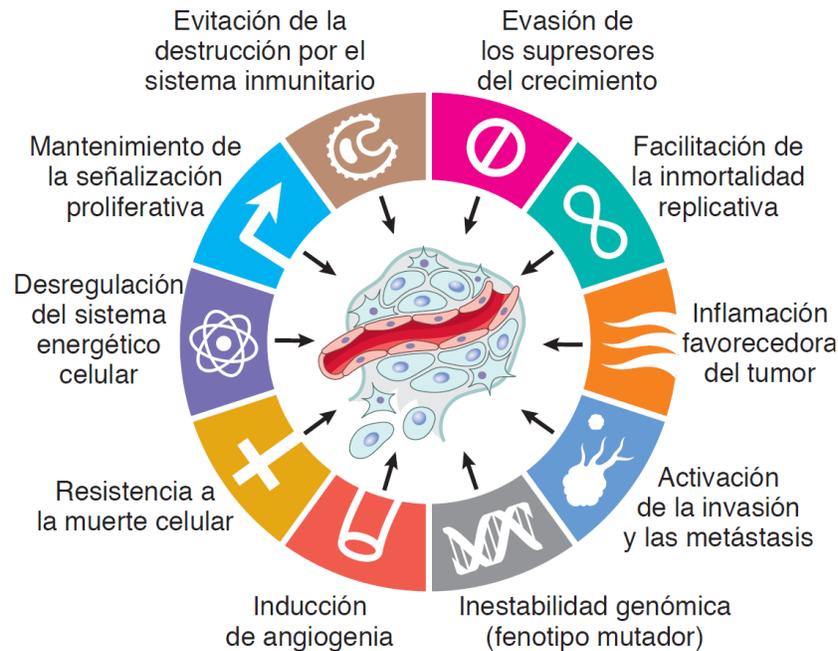


Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4a Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407

Características del cáncer (rasgos generales celulares y moleculares)

Todos los cánceres despliegan ocho cambios fundamentales característicos. (Ver figura No. 31).

Figura No. 31 Rasgos característicos del cáncer.



Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

1. Autosuficiencia de las señales de crecimiento.

Los tumores tienen capacidad de proliferar sin estímulos externos, en general como consecuencia de la activación oncogénica. Los genes que fomentan el crecimiento celular autónomo de las células cancerosas se denominan oncogenes, y los genes celulares no mutados correspondientes, protooncogenes. ⁽⁹⁾

Protooncogenes

Los protooncogenes son genes transformantes que participan e intervienen en la regulación del crecimiento celular, expresión génica, vías de señalización que impulsan la proliferación, codifican factores de crecimiento, receptores de los factores de

crecimiento, transductores de la señal, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. ⁽¹³⁾

Oncogenes

Los oncogenes cumplen funciones similares a las de los genes correspondientes normales, se generan por mutaciones de los protooncogenes, codifican proteínas, denominadas oncoproteínas y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normales implicados en el desarrollo tumoral; los oncogenes son constitucionalmente activos resultando en la creación de oncoproteínas favorecedoras del crecimiento dotando a las células de autosuficiencia para crecer. ⁽⁹⁾

Oncoproteínas

Son proteínas que inducen el crecimiento celular sin que exista la señal de lo normal correspondiente, no dependen de los factores de crecimiento u otras señales externas para su producción, de esta forma, el crecimiento celular se hace autónomo, libre de puntos de control y de la dependencia de señales externas, por este motivo, proliferan en exceso. ⁽¹⁸⁾

Vías de señalización

En condiciones fisiológicas, las vías de señalización de los factores de crecimiento se resumen en estas etapas:

- Unión de un factor de crecimiento al receptor específico.
- Activación pasajera y limitada del receptor del factor de crecimiento, que, a su vez, activa varias proteínas citoplásmicas traductoras de la señal.
- Transmisión de la señal traducida al núcleo a través de nuevas proteínas citoplásmicas traductoras de la señal.
- Transmisión de la señal traducida al núcleo a través de nuevas proteínas citoplásmicas efectoras y segundos mensajeros, o de una cascada de moléculas traductoras de la señal.

- Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Expresión de factores que fomentan la entrada en la progresión de la célula dentro del ciclo, determinado, en última instancia, la división celular.

Las anomalías en las vías de señalización intervienen en la génesis y progresión del cáncer; aparentemente la vía de la tirosina cinasa de los receptores, es la vía oncógena que presenta más mutaciones en las neoplasias humanas; muchos componentes de estas vías actúan como oncoproteínas tras la mutación; a la inversa, una serie de supresores tumorales actúan inhibiendo uno o más componentes de estas vías. (Ver figura No. 32)

Se han asociado las oncoproteínas con la aceleración de la replicación celular y del ADN; en cambio, los supresores tumorales se consideran frenos que disminuyen o detienen el proceso.

La proliferación celular no solo determina la replicación del ADN, sino también una biosíntesis de membrana, proteínas, macromoléculas y orgánulos para la división de una célula madre y producción de dos células hijas. ⁽⁹⁾

Figura No. 32 Oncogenes selectos, modo de activación y tumores asociados.

Categoría	Protooncogén	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Factores de crecimiento			
Cadena β de PDGF	<i>PDGFB</i>	Sobreexpresión	Astrocitoma
Factores de crecimiento fibroblásticos	<i>HST1</i>	Sobreexpresión	Osteosarcoma
	<i>FGF3</i>	Amplificación	Cáncer de estómago Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
TGF- α	<i>TGFA</i>	Sobreexpresión	Astrocitomas
HGF	<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Hepatocarcinomas Cáncer de tiroides
Receptores de factores de crecimiento			
Familia del receptor EGF	<i>ERBB1 (EGFR)</i>	Mutación	Adenocarcinoma de pulmón
	<i>ERBB2 (HER)</i>	Amplificación	Carcinoma de mama
Tirosina cinasa 3 afín a FMS	<i>FLT3</i>	Mutación puntual	Leucemia
Receptor de factores neurotróficos	<i>RET</i>	Mutación puntual	Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas tiroideos medulares familiares
Receptor del PDGF	<i>PDGFRB</i>	Sobreexpresión, translocación	Gliomas, leucemias
Receptor del ligando KIT	<i>KIT</i>	Mutación puntual	Tumores del estroma gastrointestinal, seminomas, leucemias
Receptor de ALK	<i>ALK</i>	Translocación, formación de gen de fusión Mutación puntual	Adenocarcinoma de pulmón, ciertos linfomas Neuroblastoma
Proteínas que participan en la transducción de las señales			
Proteínas (G) de unión a GTP	<i>KRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y páncreas
	<i>HRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de vejiga y riñón
	<i>NRAS</i>	Mutación puntual	Melanomas, enfermedades hematológicas malignas
	<i>GNAQ</i>	Mutación puntual	Melanoma uveal
	<i>GNAS</i>	Mutación puntual	Adenoma hipofisario, otros tumores endocrinos
Tirosina cinasa no ligada a receptores	<i>ABL</i>	Translocación	Leucemia mieloide crónica
		Mutación puntual	Leucemia linfoblástica aguda
Transducción de la señal RAS	<i>BRAF</i>	Mutación puntual, translocación	Melanomas, leucemias, carcinoma de colon, otros
Transducción de la señal Notch	<i>NOTCH1</i>	Mutación puntual, translocación Reordenamiento génico	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
Transducción de la señal JAK/STAT	<i>JAK2</i>	Translocación	Trastornos mieloproliferativos Leucemia linfoblástica aguda
Proteínas reguladoras nucleares			
Activadores de la transcripción	<i>MYC</i>	Translocación	Linfoma de Burkitt
	<i>NMYC</i>	Amplificación	Neuroblastoma
Reguladores del ciclo celular			
Ciclina	<i>CCND1</i> (ciclina D1)	Translocación	Linfoma de células del manto, mieloma múltiple
		Amplificación	Cánceres de mama y esófago
Cinasa dependiente de ciclina	<i>CDK4</i>	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

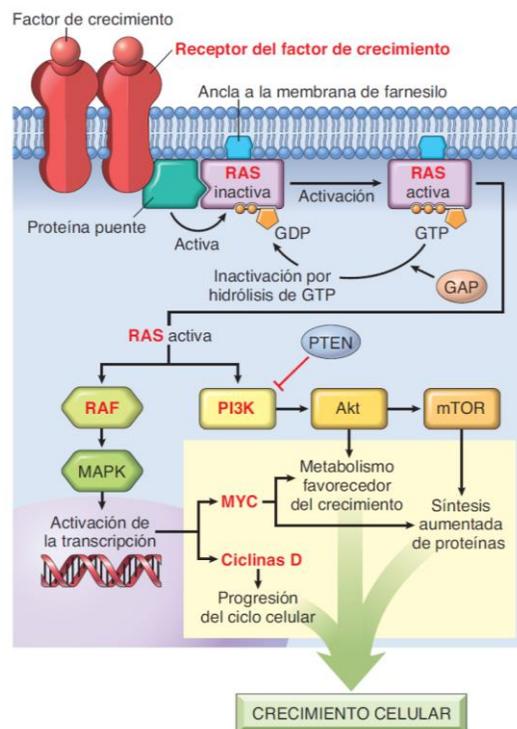
Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

La señalización de la tirosina cinasa de los receptores es compleja y dispone de una serie de puntos fundamentales de ramificación y nudos de señalización.

El transductor de señales RAS, que opera justo a continuación de las tirosinas cinasas de los receptores, y dos ramas de señalización, situada detrás de RAS, la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) AKT, revisten especial importancia para el crecimiento de las células cancerosas. Todos los cánceres humanos tienen defectos moleculares de uno o más componentes de estas vías.

Los receptores de los factores de crecimiento, RAS, PI3K, MYC y las ciclinas D son oncoproteínas activadas por mutaciones en diversos cánceres. Las GAP aplican frenos a la activación de la RAS, y la PTEN cumple la misma función que la PI3K. ⁽¹⁹⁾ (Ver figura No. 33)

Figura No. 33 Vías señalizadoras de los factores de crecimiento en el cáncer.



Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

Factores de crecimiento

Las células normales para proliferar, necesitan el estímulo de los factores de crecimiento que actúan sobre las células vecinas estimulando la proliferación (acción paracrina). Ciertas células cancerosas adquieren la capacidad para sintetizar factores de crecimiento; algunas células cancerosas adquieren la capacidad de sintetizar los mismos factores de crecimiento, creando un bucle autocrino. Cuando un tumor presenta un bucle autocrino, es más habitual que las señales traducidas por otras oncoproteínas determinen la sobreexpresión y una hipersecreción de factores de crecimiento. ⁽¹⁸⁾

Receptores de factores de crecimiento

Los receptores de factores de crecimiento participan en la comunicación celular, la división, maduración, movimiento, metabolismo y supervivencia celular. Las versiones oncogénicas de estos receptores suministran señales mitogénicas a la célula incluso en ausencia del factor del crecimiento en el medio. La vía de receptores más asociada al cáncer es la de tirosina-quinasa. ⁽¹⁹⁾

Factores de transcripción

Los factores de transcripción regulan la expresión de genes y ciclinas favorecedoras del crecimiento, la mutación de estos tiene como consecuencia la autonomía del crecimiento celular.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas:

Las cinasas dependientes de ciclinas (CDK), dirigen la progresión de la célula a través del ciclo celular y se activan por unión de las ciclinas. Los complejos CDK-ciclina fosforilan proteínas diana que conducen las células a través del ciclo celular. (Ver figura No. 34) Los inhibidores de CDK (CDKI), silencian las CDK y ejercen un control negativo sobre el ciclo celular; las vías señaladoras mitógenas suprimen a estos inhibidores fomentando la progresión del ciclo celular. ⁽⁹⁾

Figura No. 34. Componentes del ciclo celular e inhibidores en el cáncer.

Componente del ciclo celular	Función principal
Ciclina y cinasas dependientes de ciclina	
CDK4; ciclina D	Forman un complejo que fosforila la RB, permitiendo que la célula progrese por el punto de restricción G ₁
Inhibidores del ciclo celular	
Familia CIP/KIP: p21, p27 (CDKN1A-D)	Bloquean el ciclo celular uniéndose a los complejos ciclina-CDK p21 es inducida por el supresor de tumores p53 p27 responde a supresores de tumores, como TGF-β
Familia INK4/ARF (CDKN2A-C)	p16/INK4a se une al complejo ciclina D-CDK4 y fomenta los efectos inhibitorios de la RB p14/ARF aumenta los niveles de p53 al inhibir la actividad de MDM2
Componentes del punto de regulación del ciclo celular	
RB	Proteína supresora de tumores en forma de «bolsa» que se une a los factores de transcripción E2F en su estado hipofosforilado, impidiendo la transición G ₁ /S; también interacciona con diversos factores de transcripción que regulan la diferenciación
p53	Supresor de tumores alterado en la mayoría de los cánceres; produce una parada del ciclo celular y apoptosis. Actúa principalmente a través de la p21, deteniendo el ciclo celular. Produce apoptosis, induciendo la transcripción de genes proapoptóticos, como <i>BAX</i> . Los niveles de p53 experimentan regulación negativa por la MDM2 a través de un circuito de retroalimentación. Se necesita la p53 en el punto de regulación G ₁ /S y es uno de los componentes esenciales del punto de regulación G ₂ /M

Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

Mutaciones en el punto de control G₁/S

Los defectos en el punto de regulación G₁/S determinan un crecimiento sin una regulación adecuada, así como un fenotipo mutador facilitando la aparición y progresión del cáncer. Las principales mutaciones asociadas al cáncer que afectan al punto de regulación G₁/S se agrupan de manera general en dos categorías: ⁽⁹⁾

Ganancia de la función (genes de ciclina D y CDK4, oncogenes que fomentan la progresión G₁/S).

Existen tres genes de ciclina D: D1, D2 y D3, con una función intercambiable y experimentan una regulación anómala por mutaciones adquiridas en el cáncer (translocaciones cromosómicas y amplificación génica); las mutaciones más conocidas son las que afectan a la ciclina B y a la ciclina E, conocidas por su capacidad para regular la velocidad de crecimiento tumoral.

Pérdida de la función (genes supresores de tumores que inhiben la progresión G₁/S.)

Los CDKI, que inhiben los complejos ciclina D/CDK, con frecuencia están mutados o silenciados de algún otro modo en muchas neoplasias malignas humanas. Más aún, los dos genes supresores de tumores más importantes, RB y TP53, codifican ambas proteínas que inhiben la progresión G₁/S.

2. Falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento: genes supresores de tumores

Las proteínas supresoras de tumores crean una red de puntos de regulación que impide el crecimiento descontrolado; la mayor parte de los supresores tumorales reconocen el estrés genotóxico y responden suprimiendo la proliferación. La quiescencia y senescencia celular se da tras la expresión de un oncogén en una célula normal con genes supresores tumorales intactos; en última instancia, las vías inhibitorias del crecimiento pueden inducir la apoptosis celular. Se describen los genes supresores de tumores, sus productos y los posibles mecanismos por lo que la pérdida de su función contribuye al crecimiento desregulado de las células. ⁽⁹⁾ (Ver figura No. 35)

Figura No. 35. Genes supresores de tumores, síndromes y cánceres asociados.

Gen	Proteína	Función	Síndromes familiares	Cánceres
Inhibidores de las vías señalizadoras mitógenas				
<i>APC</i>	Proteína de la poliposis adenomatosa del colon	Inhibición de la señalización WNT	Pólipos y carcinomas familiares de colon	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma
<i>NF1</i>	Neurofibromina 1	Inhibidor de la señalización RAS/ MAPK	Neurofibromatosis de tipo 1 (neurofibromas y tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos)	Neuroblastoma, leucemia mielóide infantojuvenil
<i>NF2</i>	Merlina	Estabilidad citoesquelética, señalización por la vía Hippo	Neurofibromatosis de tipo 2 (schwannoma y meningioma del acústico)	Schwannoma, meningioma
<i>PTCH</i>	Patched	Inhibición de la señalización Hedgehog	Síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular, meduloblastoma, varios tumores benignos)	Carcinoma basocelular, meduloblastoma
<i>PTEN</i>	Homólogo de fosfatasa y tensina	Inhibición de la señalización PI3K/ AKT	Síndrome de Cowden (diversidad de tumores benignos de la piel, tubo digestivo y SNC; carcinoma de mama, endometrio y tiroides)	Diversos cánceres, sobre todo carcinomas y tumores linfáticos
<i>SMAD2, SMAD4</i>	SMAD2, SMAD4	Componente de la vía de señalización TGF- β , represores de la expresión de MYC y CDK4, inductores de la expresión del inhibidor de CDK	Poliposis juvenil	Con frecuencia, mutado (junto con otros componentes de la vía señalizadora TGF- β) en el carcinoma de colon y páncreas
Inhibidores de la progresión del ciclo celular				
<i>RB</i>	Proteína del retinoblastoma (RB)	Inhibición de la transición G ₁ /S durante la progresión del ciclo celular	Síndrome familiar de retinoblastoma (retinoblastoma, osteosarcoma, otros sarcomas)	Retinoblastoma; osteosarcoma, carcinomas de mama, colon, pulmón
<i>CDKN2A</i>	p16/INK4a y p14/ARF	p16: regulador negativo de las cinasas dependientes de ciclinas; p14: activador indirecto de p53	Melanoma familiar	Carcinoma de páncreas, mama y esófago, melanoma, ciertas leucemias
Inhibidores de los programas «procrecimiento» de metabolismo y angiogenia				
<i>VHL</i>	Proteína de von Hippel Lindau (VHL)	Inhibición de los factores de transcripción inducidos por la hipoxia (p. ej., HIF1 α)	Síndrome de von Hippel Lindau (hemangioblastoma cerebeloso, angioma de retina, carcinoma de células renales)	Carcinoma de células renales
<i>STK11</i>	Cinasa hepática B1 (LKB1) o STK11	Activación de la familia de cinasas AMPK; suprime el crecimiento celular cuando escasean los nutrientes celulares y la energía	Síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos y cánceres del tubo digestivo, carcinoma pancreático y otros carcinomas)	Diversos carcinomas (5-20% de los casos, depende del tipo)
<i>SDHB, SDHD</i>	Subunidades B y D del complejo succinato deshidrogenasa	Ciclo del ácido tricarbóxico, fosforilación oxidativa	Paraganglioma familiar, feocromocitoma familiar	Paraganglioma
Inhibidores de la invasión y metástasis				
<i>CDH1</i>	Cadherina E	Adhesión celular, inhibición de la motilidad celular	Cáncer gástrico familiar	Carcinoma gástrico, carcinoma lobulillar de mama
Potenciadores de la estabilidad genómica				
<i>TP53</i>	Proteína p53	Parada del ciclo celular y apoptosis en respuesta al daño del ADN	Síndrome de Li-Fraumeni (diversos cánceres)	Mayoría de cánceres humanos
Factores de reparación del ADN				
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Cáncer de mama 1 y cáncer de mama 2 (BRCA1 y BRCA2)	Reparación de las roturas de la doble hebra del ADN	Carcinoma familiar de mama y ovario; carcinoma de mama masculino; leucemia linfocítica crónica (BRCA2)	Rara
<i>MSH2, MLH1, MSH6</i>	MSH1, MLH1, MSH6	Reparación de los errores en el emparejamiento de las bases de ADN	Carcinoma hereditario de colon no asociado a poliposis	Carcinoma de colon y endometrio
Mecanismos desconocidos				
<i>WT1</i>	Tumor de Wilms 1 (WT1)	Factor de transcripción	Tumor de Wilms familiar	Tumor de Wilms, ciertas leucemias
<i>MEN1</i>	Menina	Factor de transcripción	Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1); tumores endocrinos hipofisarios, paratiroides y pancreáticos	Tumores endocrinos hipofisarios, paratiroides y pancreáticos

*Algunos supresores tumorales influyen en varios fenotipos del cáncer (p. ej., la p53 modifica la progresión del ciclo celular, la estabilidad genómica, la vulnerabilidad o la muerte celular y el metabolismo celular); solo se indica un subgrupo de los efectos principales de cada gen supresor tumoral enumerado.

Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

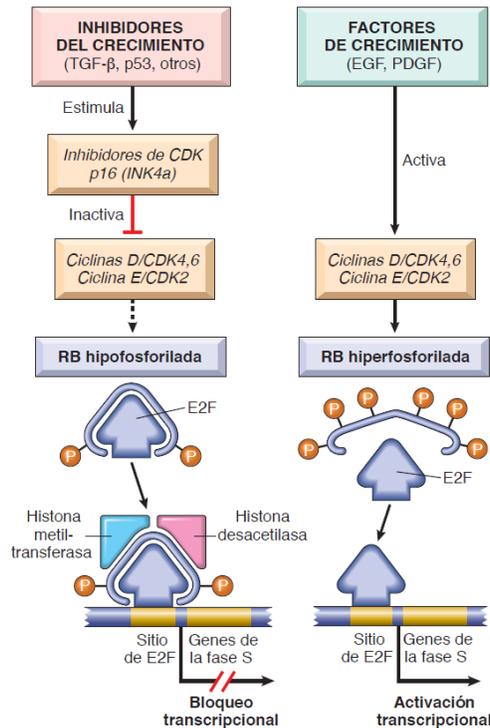
Un supresor tumoral es una proteína o un gen que se asocia a la supresión de cualquiera de las diversas características del cáncer. A continuación, se describirán los supresores tumorales que mutan con mayor frecuencia o aquellos que actúan a través de mecanismos moleculares de relevancia patogénica.

Gen RB (Retinoblastoma)

El gen RB codifica una fosfoproteína nuclear (pRB) que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G₁ a la fase S del ciclo celular; cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína RB se inactiva, por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G₁-S. En deficiencia de proteína Rb, mutación, amplificación de los genes de CDK4 y ciclina D, pérdida de los CDKI (p16/INK4a) y oncoproteínas víricas (E7 del VPH) alteran o inhiben su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará hacia la fase S.

La RB hipofosforilada, que forma complejos con los factores de transcripción E2F, se une al ADN, recluta factores reguladores de la cromatina (desacetilasas de histonas y metiltransferasas de histonas) e inhibe la transcripción de genes, cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando la RB es fosforilada por los complejos de ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Esta última activa, a continuación, la transcripción de los genes de la fase S. La fosforilación de la RB es inhibida por los inhibidores de la cinasa dependiente de las ciclinas, porque inactivan los complejos ciclina-CDK. ^(9, 19) (Ver figura No. 36)

Figura No. 36. Mecanismo de RB.



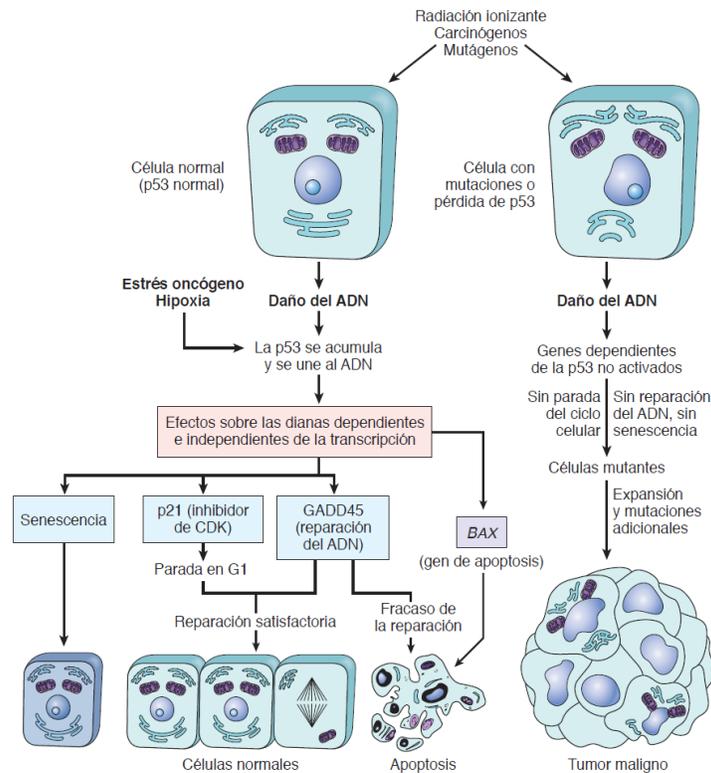
Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

Gen TP53

Es el gen que más veces muta en los cánceres humanos; codifica una fosfoproteína nuclear que actúa como un regulador negativo, factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis; p53 frustra la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados: activación de la detención transitoria del ciclo celular (quiescencia), inducción de una detención permanente del ciclo celular (senescencia) o desencadenamiento de la muerte celular programada (apoptosis); la regulación negativa de p53 sobre la replicación ocurre ante diferentes tipos de agresiones en el ADN, aumentando la cantidad de proteína nuclear p53, causando la detención del ciclo celular en G₁, mientras los mecanismos de reparación del ADN actúan; de esta forma, la proteína salvaje p53 establece la posibilidad de que las células dañadas reparen su ADN, previniendo la inestabilidad genómica; si la reparación del ADN es satisfactoria, p53, activará a un gen denominado MDM2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo celular; si las alteraciones del ADN son muy extensas y el daño

no puede ser reparado, la proteína p53 puede inducir apoptosis. Con la pérdida de función de p53, el daño del ADN queda sin reparar, las mutaciones se acumulan en las células en división y la célula se conduce a la transformación maligna. p53 tiene gran importancia para mantener la integridad del genoma; la activación de p53 normal por los agentes que dañan el ADN o por la hipoxia determina una parada del ciclo celular en G₁ y la inducción de la reparación del ADN a través de una regulación al alza de la transcripción del inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas CDKN1A (codifica el inhibidor de la cinasa dependiente de las ciclinas p21) y los genes GADD45. La reparación satisfactoria del ADN permite a la célula proseguir con el ciclo celular; si fracasa la reparación del ADN, la p53 induce bien una apoptosis o la senescencia. Si la célula sufre una pérdida o mutación del gen p53, la lesión del ADN no induce una parada del ciclo celular ni la reparación del ADN, sino que las células con daño genético proliferan, pudiendo dar lugar a neoplasias malignas. ^(9, 19) (Ver figura No. 37)

Figura No. 37. Mecanismo de p53.



Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

3. Alteración del metabolismo celular.

Las células tumorales sufren una conmutación metabólica hacia la glucólisis aeróbica (efecto Warburg), que facilita la síntesis de las macromoléculas y orgánulos requeridos para un crecimiento celular rápido. ⁽⁹⁾

4. Evasión de la apoptosis.

Los tumores ofrecen resistencia a la muerte celular programada. El inicio de la apoptosis se da mediante dos vías (intrínseca y extrínseca) a través de activación de una cascada proteolítica de caspasa que destruye la célula. En ambas vías se detectan anomalías en las células cancerosas, la más frecuentemente afectada es la vía intrínseca (mitocondrial) ya que las lesiones incapacitan esta vía.

5. Potencial ilimitado de replicación (inmortalidad).

Los tumores poseen una capacidad proliferativa ilimitada, propiedad similar a la de las células madre y, por este motivo, evitan la senescencia celular y la catástrofe mitótica. Todos los cánceres contienen células inmortales con un potencial ilimitado de replicación. ⁽²⁰⁾ Existen tres factores involucrados en la inmortalidad de las células cancerosas:

Evasión de la senescencia.

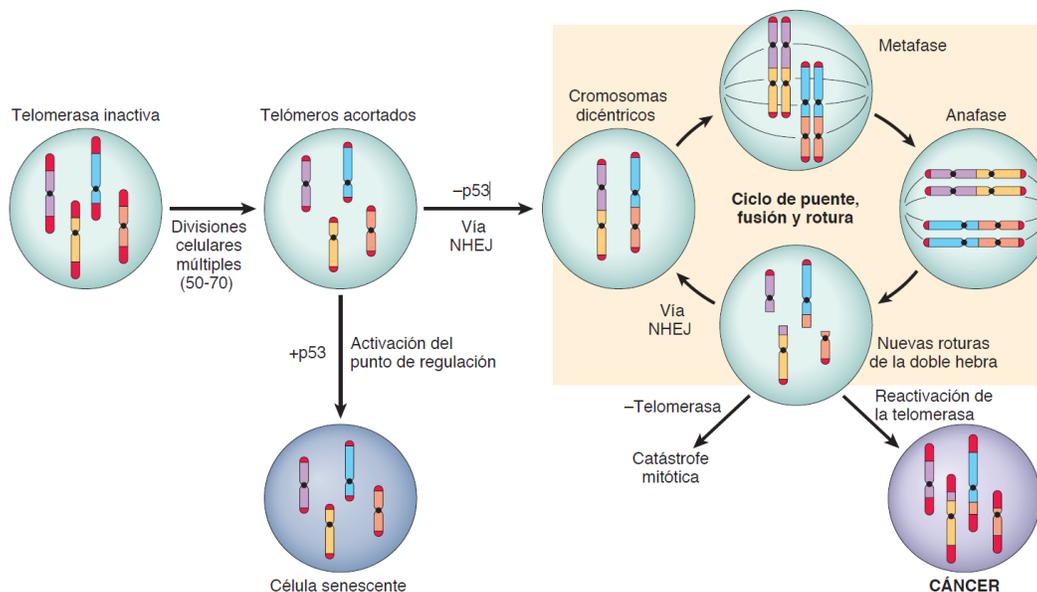
La mayoría de las células humanas sanas tienen capacidad para dividirse entre 60 y 70 veces, luego la célula se torna senescente, abandona para siempre el ciclo celular y jamás vuelve a dividirse. El estado senescente se da gracias a la sobreexpresión de los supresores tumorales, se cree que la mutación de estos supresores podría influir en la evasión de la senescencia.

Evasión de la crisis mitótica.

Las células resistentes a la senescencia tienen una mayor capacidad de replicación, pero no son inmortales, debido a que entran en una fase denominada crisis mitótica y mueren; fenómeno que se atribuye al acortamiento progresivo de los telómeros, que con cada división celular se acortan y se reparan a través de la enzima telomerasa que se

encuentra ausente en la mayoría de las células somáticas. Cuando existe p53 funcional y detecta una rotura del ADN detiene el crecimiento celular provocando la apoptosis, sin embargo cuando esta disfuncional, se activa la vía no homologa de unión de los extremos que une los extremos desnudos de dos cromosomas; se produce así cromosomas dicéntricos, que son apartados en la anafase y generan nuevas roturas del ADN bicatenario; esta acumulación de daño genómico causado, por los ciclos repetidos de transición, fusión y rotura acaba produciendo una catástrofe mitótica y la muerte celular. La mayoría de las células somáticas expresan niveles muy bajos de telomerasa y, por esta razón, toda célula que escape de la senescencia tiene muchas posibilidades de morir en crisis mitótica; sin embargo, si la célula en crisis logra reactivar la telomerasa, dicha célula puede restablecer sus telómeros y sobrevivir; durante esta crisis las células pueden haber sufrido algún daño en los genes supresores tumorales aumentando el riesgo de transformación maligna. ⁽⁹⁾ (Ver figura No. 38)

Figura No. 38. Escape de las células a la senescencia y catástrofe mitótica causada por el acortamiento telomérico.



Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

Capacidad de autorrenovación.

Cada vez que una célula madre se divide, por lo menos una de las dos células hijas sigue siendo una célula madre; de acuerdo con proceso, puesto que los cánceres son inmortales y tienen una capacidad ilimitada de proliferación, también deberían contener células que se autorrenovaran, las denominadas células madre cancerosas. ⁽⁹⁾

6. Angiogenia sostenida.

Los tumores deben inducir la angiogenia; para su crecimiento, esta mediada por un equilibrio entre los factores angiogenos y antiangiogenos producidos por las células tumorales y estromales. La angiogenia se desencadena por hipoxia que a través de la activación del factor HIF alfa sobre el factor proangiogeno VEGF. P53 regula la angiogenia induciendo la síntesis del inhibidor de la angiogenia trombospodina 1. VEGF es regulado por la sobreexpresión de los genes RAS, MYC y MAPK. ^(18, 20)

7. Capacidad para invadir y metastatizar.

La invasión y la metástasis es una de las mayores causas de morbimortalidad asociada al cáncer y son el resultado de complejas interacciones entre las células cancerosas y el estroma sano.

Para que surjan células tumorales de una masa primaria, penetren en los vasos sanguíneos o linfáticos y establezcan un crecimiento secundario en otro lugar, deben ocurrir dos fases:

Invasión de la matriz extracelular (MEC)

Las células tumorales deben interactuar con la MEC en diversas etapas de la cascada metastásica; el carcinoma deberá salvar la membrana basal subyacente y atravesar el tejido conjuntivo intersticial para finalmente llegar a la circulación a través de la membrana basal vascular, el proceso activo de la invasión de esta matriz extracelular desencadena la cascada metastásica en las siguientes etapas: ⁽⁹⁾

a) Aflojamiento de las interacciones entre células tumorales

Se reduce la capacidad de las células para unirse entre sí y se facilita su despegamiento del tumor primario y su avance hacia los tejidos vecinos.

b) Degradación de la matriz extracelular

Las células tumorales secretan por sí mismas enzimas proteolíticas o inducen la creación de proteasas por las células del estroma tisular; al mismo tiempo se reducen las concentraciones de los inhibidores de las metaloproteinasas induciendo la degradación tisular.

c) Adhesión a nuevos componentes de la matriz extracelular

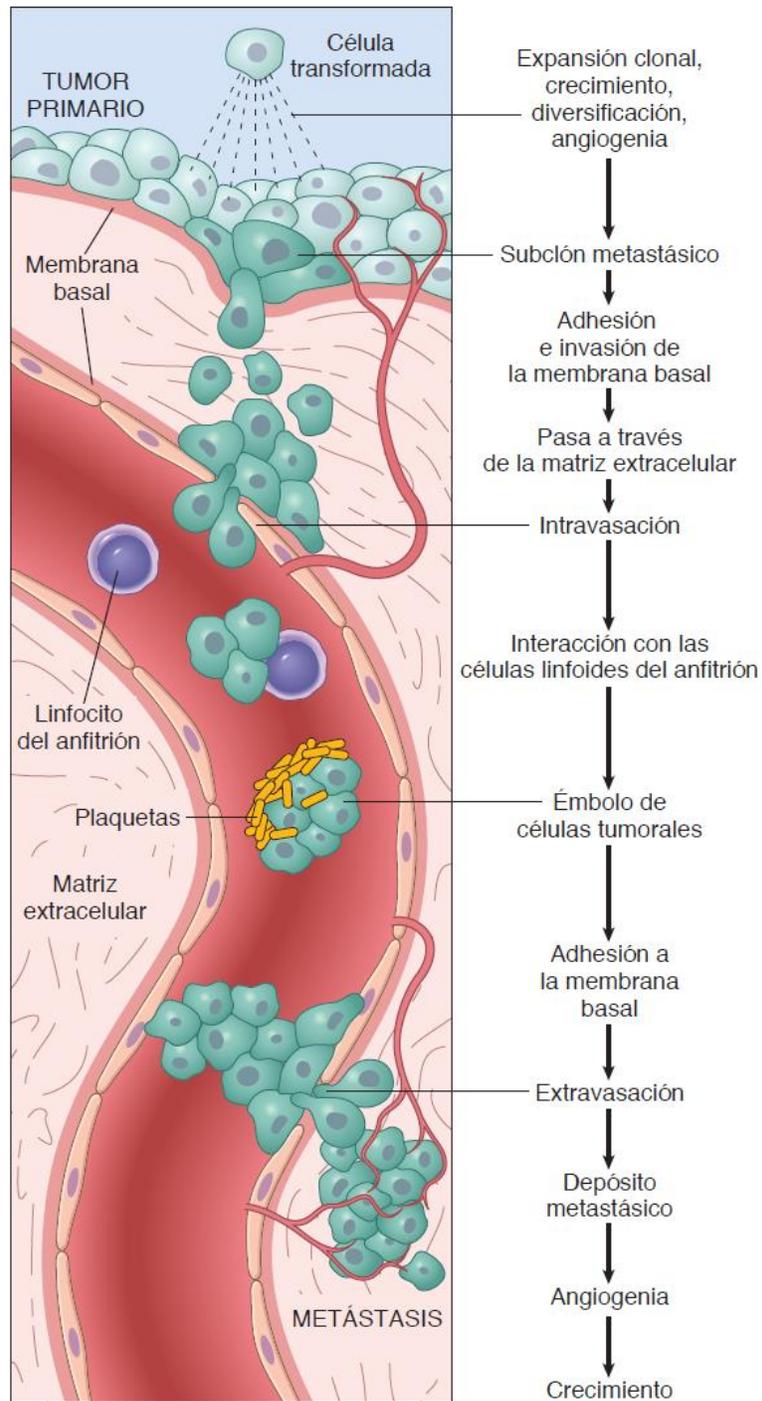
Las células mantienen un estado diferenciado de reposo gracias a los receptores que se encuentran en la membrana basal; al producirse una pérdida de adhesión en las células normales se induce la apoptosis, proceso al que las células tumorales presentan resistencia, modificando su MEC induciendo la escisión de las proteínas de la membrana basal, el colágeno genera nuevos sitios de unión a los receptores en las células tumorales y estimula su migración generando la invasión y metástasis.

d) Migración e invasión de las células tumorales

Es un proceso de varias etapas en las que intervienen muchas familias de receptores y proteínas señalizadoras que acaban convergiendo en el citoesqueleto de actina; las células tumorales derivan citosinas que le dan motilidad a la célula, los productos de escisión de los componentes de la matriz y algunos factores de crecimiento realizan una actividad quimiotáctica para las células tumorales. En la siguiente figura se ilustran las etapas secuenciales que intervienen en la diseminación hematológica de un tumor. ^(9, 21)

(Ver figura No. 39)

Figura No. 39. Cascada metastásica.



Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

Diseminación vascular, alojamiento de las células tumorales y colonización.

En esta segunda fase las células tumorales alcanzan la circulación, son vulnerables a la destrucción por mecanismos como tensión mecánica por cizallamiento, la apoptosis estimulada por la pérdida de la adhesión y defensas de la inmunidad innata y adaptativa. Las células tumorales se acoplan en cúmulos con las plaquetas, formando agregados que facilitan la supervivencia e implantabilidad; las células tumorales se pueden unir y activar los factores de la coagulación, favoreciendo los émbolos; la detención y la extravasación de émbolos tumorales en lugares remotos pasan por la adhesión al endotelio, seguida de la salida a través de la membrana basal.

8. Capacidad para evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión.

El sistema inmunitario puede reconocer las células tumorales como ajenas y destruirlas, sin embargo, las células cancerosas poseen una serie de alteraciones que les permite evadir la respuesta inmunitaria; la actividad antitumoral está mediada por mecanismos fundamentalmente celulares; los antígenos tumorales se presentan sobre la superficie celular por moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos CTL CD8+. Los tumores inducen una respuesta inmunitaria a través de antígenos; los antígenos tumorales se pueden clasificar según su estructura molecular y su origen: productos mutados de protooncogenes y genes supresores tumorales, proteínas sobreexpresadas o expresión aberrante, antígenos tumorales producidos por virus oncógenos, antígenos oncofetales, glucolípidos y glucoproteínas alteradas y antígenos de diferenciación específicos de los tipos celulares. ⁽⁹⁾

Los tumores de los pacientes inmunocompetentes eluden el sistema inmunitario por diversos mecanismos, como la proliferación selectiva de variantes sin antígenos, la pérdida o disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad, y la inmunodepresión mediada por la expresión de determinados factores por las células tumorales. Los pacientes inmunodeprimidos tienen una mayor probabilidad en el desarrollo del cáncer sobre todo por los ocasionados por los virus ADN oncógenos. ⁽⁹⁾

Inestabilidad genómica

La inestabilidad genómica y la inflamación aceleran la adquisición de alteraciones genéticas y epigenéticas, fomentando la transformación celular y por consecuencia la progresión tumoral; las personas con mutaciones hereditarias de los genes que intervienen en los sistemas reparadores del ADN presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer. ^(9, 22)

Marcadores tumorales

Un marcador tumoral es una sustancia en las células cancerosas o en otro tipo de células del cuerpo que está presente o se produce en respuesta al cáncer o afecciones benignas. El marcador tumoral ofrece información sobre el cáncer, grado de malignidad, tratamiento y respuesta a este. Anteriormente los marcadores tumorales en general eran proteínas u otras sustancias que las células cancerosas producían en mayores cantidades que las células normales, pero cada vez más se usan los marcadores genómicos que están en los tumores y en los fragmentos de tumores que se desprenden en los líquidos del cuerpo, estos pueden ser las mutaciones de genes tumorales, patrones de expresión de un gen tumoral y otros cambios no genéticos en el ADN tumoral.

Existen dos tipos principales de marcadores tumorales:

Marcadores de células circulantes

Se encuentran en sangre, orina, material fecal u otros líquidos del cuerpo, aunque la concentración del marcador sea alta no es suficiente para el diagnóstico de cáncer, se combinan con otros estudios y pruebas para el diagnóstico. (Ver figura No. 40)

Marcadores de tejido tumoral (biomarcadores)

Son pruebas genéticas que buscan cambios en los genes que influyen en la formación del cáncer. ^(9, 23)

Figura No. 40. Marcadores tumorales.

Marcador tumoral	Tipo de tumor
Hormonas	
Gonadotropina coriónica humana	Tumores trofoblásticos, tumores testiculares no seminomatosos
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
Catecolaminas y metabolitos	Feocromocitoma y tumores relacionados
Hormonas ectópicas	Véase la tabla 7-11
Antígenos oncofetales	
α -fetoproteína	Hepatocarcinoma, tumor testicular de células germinales no seminomatoso
Antígeno carcinoembrionario	Carcinomas de colon, páncreas, pulmón, estómago y corazón
Isoenzimas	
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata
Enolasa específica neuronal	Cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma
Proteínas específicas	
Inmunoglobulinas	Mieloma múltiple y otras gammopatías
Antígeno específico de la próstata y antígeno de membrana específico de la próstata	Cáncer prostático
Mucinas y otras glucoproteínas	
CA-125	Cáncer de ovario
CA-19-9	Cáncer de colon, cáncer de páncreas
CA-15-3	Cáncer de mama
Marcadores acelulares del ADN	
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>APC</i> , <i>RAS</i> en heces y suero	Cáncer de colon
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>RAS</i> en heces y suero	Cáncer de páncreas
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>RAS</i> en esputo y suero	Cáncer de pulmón
Mutantes de <i>TP53</i> en orina	Cáncer vesical

Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.

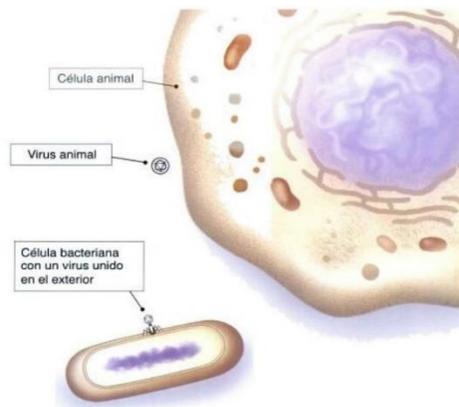
Virus y sus generalidades

El nombre de virus proviene de la palabra latina virus que significa, toxina o veneno. Son parásitos genéticos infecciosos intracelulares de plantas, animales, bacterias y parásitos; carecen de organelos y de metabolismo propio. ⁽²⁴⁾

Tamaño

Los virus más pequeños miden solo 20 nm y los más grandes alcanzan los 1,000 nm. (Ver figura No. 41)

Figura No. 41. Comparación entre eucarionte, una bacteria y los virus.



Fuente: Shors T. Estudio molecular con orientación clínica. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2009. 2 - 67.

Composición química

Están compuestos fundamentalmente por ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), proteínas y algunos contienen lípidos. ^(24, 25)

Estructura genómica

Los genomas de los virus pueden ser de ARN o ADN, pueden ser de cadena sencilla o cadena doble, lineales, circulares y algunas veces segmentadas. ⁽²⁶⁾

Cápside

Es una cubierta proteica que rodea el ácido nucleico o genoma de un virus y está constituida por la aglomeración de subunidades más pequeñas denominadas capsómeros o unidades morfológicas; protege al ácido nucleico, facilita la adsorción del virus a los receptores de las células que parasita, es antigénica y rígida. A menudo los virus llevan enzimas asociadas a su cápside.

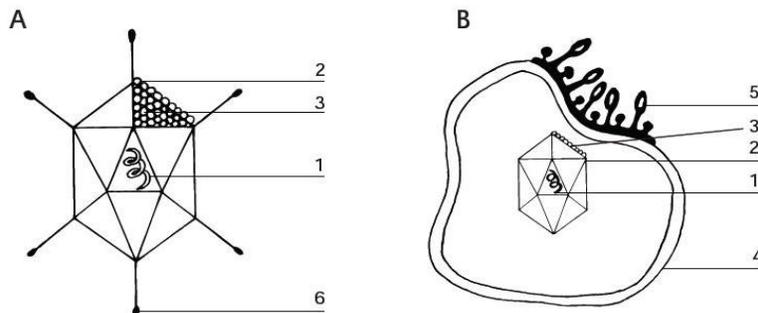
Envoltura

Es una bicapa lipoproteica que deriva de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula hospedera; su función consiste en la protección de la nucleocápside, adherencia a los receptores celulares y la antigenicidad. Diversos virus presentan proyecciones, espículas o peplómeros de naturaleza glucoproteica que sirven de fijación a las células. ⁽²⁵⁾ (Ver figura No. 42)

Figura No. 42. Estructura de los virus.

A) Virus de nucleocápside desnuda 1: nucleoide; 2: cápside; 3 capsómeros; 6: fibra.

B) Virus de nucleocápside envuelta 1: nucleoide; 2: cápside; 3: capsómeros; 4: envoltura; 5: espículas.



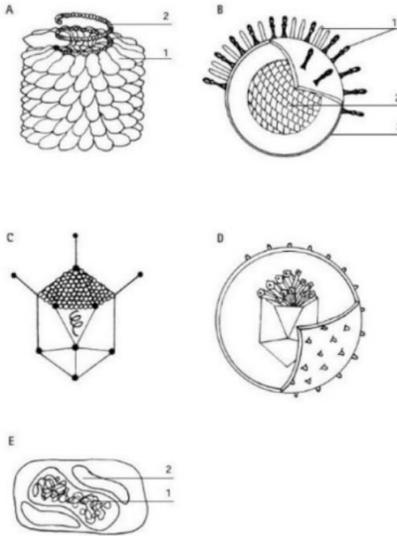
Fuente: Negroni M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª Ed. Buenos aires: Editorial Médica panamericana; 2011. 65 - 436.

Simetrías

Es la disposición de la nucleocápside en el espacio y de acuerdo con ella se observan distintos tipos: (Ver figura No. 43 y 44).

Figura No. 43. Distintos tipos de simetría.

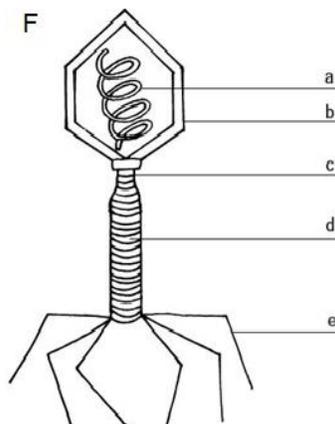
- A. Helicoidal desnuda: 1: Capsómeros; 2: ARN
- B. Helicoidal envuelta. 1: Espículas; 2: Nucleocápside; 3: envoltura
- C. Icosaédrica desnuda
- D. Icosaédrica envuelta
- E. Compleja: 1: Ácido nucleico; 2: Cuerpos laterales.



Fuente: Negroni M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª Ed. Buenos aires: Editorial Médica panamericana; 2011. 65 - 436.

Figura No. 44. Bacteriófago.

a: ADN; b: cabeza; c: cuello; d: vaina; e: fibras; f: el conjunto que conforma la cola. (27)



Fuente: Negroni M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª Ed. Buenos aires: Editorial Médica panamericana; 2011. 65 - 436.

Clasificación de los virus

Se tiene en cuenta lo siguiente:

- Tipo
- Secuencia del ácido nucleico
- Número y la disposición de los capsómeros
- Simetría
- Tamaño
- Presencia o no de envoltura
- Tipo de replicación
- Tropismo ⁽²⁵⁾

Ciclos de replicación Viral

1. Adhesión (adsorción)

El virus se adhiere a su huésped y entra a la célula diana mediante un proceso electrostático que no requiere energía celular. Para infectar a las células, las proteínas de adhesión localizadas en la parte externa del virus deben ser capaces de unirse a los receptores de la superficie celular; los virus utilizan como receptores los componentes esenciales de las células. ⁽²⁶⁾

2. Penetración (ingreso)

Después de la adherencia celular, el virus debe atravesar la membrana lipídica, en algunos casos la membrana nuclear de la célula huésped; la clatrina forma regiones especializadas en la membrana celular, llamadas fositas recubiertas de clatrina; las fositas tienen una vida corta media y brotan rápidamente formando vesículas recubiertas de clatrina, las cuales sirven para el transporte y están revestidas con una malla reticulada; después de su formación, la cubierta de clatrina es eliminada y las vesículas resultantes reciben el nombre de endosomas, algunas veces las vesículas contienen virus, que pueden penetrar directamente en la membrana plasmática o por medio de endosomas. ⁽²⁴⁾

Ingreso de los virus envueltos

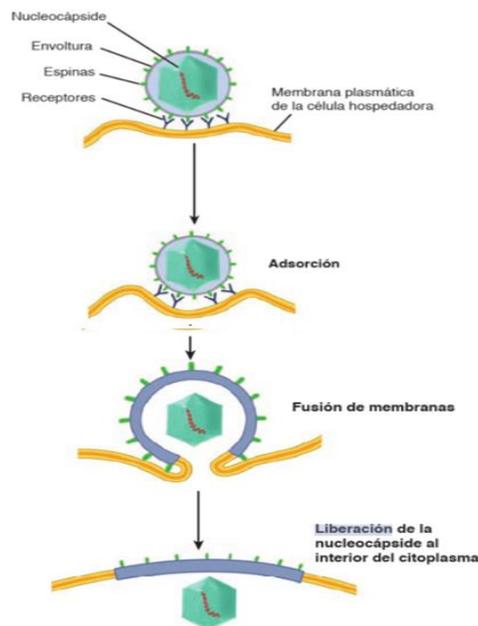
Los virus envueltos tienen una bicapa lipídica o envoltura que rodea a la nucleocápside; estos virus ingresan en las células por fusión de la membrana viral y celular. Las glucoproteínas virales localizadas en la superficie del virus dirigen este proceso. ⁽²⁴⁾

Existen dos mecanismos básicos para el ingreso de los virus envueltos e implican la fusión de la envoltura viral con la membrana celular resultando la liberación de la nucleocápside libre al interior del citoplasma; lo que distingue a ambos mecanismos es la naturaleza de la membrana celular que se fusiona con la envoltura viral. ⁽²⁶⁾

Fusión Directa

Las envolturas de estos virus contienen espigas proteicas promoviendo la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática, liberando a la nucleocápside directamente al interior del citoplasma; debido a que la envoltura viral se incorpora a la membrana plasmática de la célula, esta conserva sus proteínas de fusión y facilita la fusión con otras células no infectadas. ^(24, 27) (Ver figura No. 45).

Figura No. 45. Entrada por fusión directa.



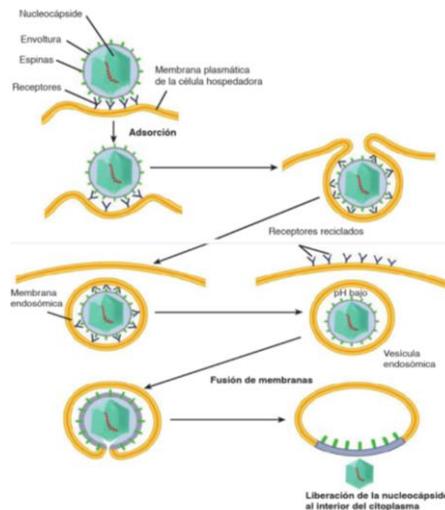
Fuente: Kenneth J. Sherris. Microbiología médica. 6ª Ed. New York: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2017. 83 - 257.

Endocitosis mediada por receptores (Viropexis)

El estrangulamiento de la membrana plasmática a causa de la fusión, encierra al virión en una vesícula citoplasmática, conocida como vesícula endosómica (endosoma). La nucleocápside se encuentra rodeada por una envoltura viral original y membrana endosómica recién adquirida; los receptores superficiales se vuelven a reciclar en la membrana plasmática y la vesícula endosómica se acidifica y el bajo pH del endosoma conduce a un cambio de conformación en una proteína de espina viral, que provoca la fusión de las membranas y liberación de la nucleocápside en el interior del citoplasma.

(26) Ver figura No. 46)

Figura No. 46. Viropexis.

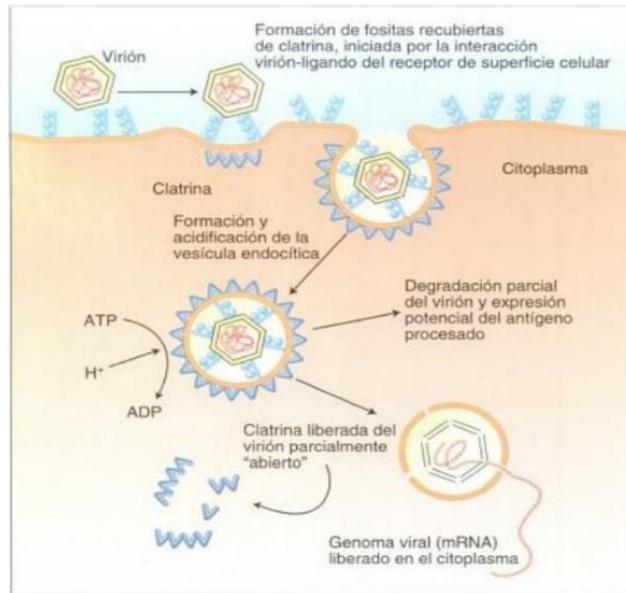


Fuente: Kenneth J. Sherris. Microbiología médica. 6ª Ed. New York: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2017. 83 - 257.

Ingreso de los virus desnudos

La mayoría de ellos ingresan por endocitosis mediada por receptores, el endosoma acidificado libera la nucleocápside al interior del citoplasma; los viriones pueden escapar del endosoma mediante la disolución de las vesículas. ⁽²⁴⁾ (Ver figura No. 47).

Figura No. 47. Ingreso de un virus desnudo en la célula.



Fuente: Shors T. Estudio molecular con orientación clínica. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2009. 2 - 67.

3. Denudamiento (desensamblaje y localización)

La cápside se degrada y da origen a la liberación consecutiva del genoma en la célula, el genoma es transportado al sitio de la transcripción e inicia la replicación; en algunos virus la cápside no es degradada porque sus proteínas desempeñan un papel importante en la replicación y transcripción viral, en estos virus el denudamiento se da por cambios en la nucleocápside que la prepara para la replicación y transcripción, esta etapa puede producirse al mismo tiempo que la de penetración del virus en la célula y seguir directamente a esta; indispensable para la replicación del genoma. ⁽²⁵⁾

4. Transcripción

Los ARN mensajero (ARNm) especificados por el virus, programa a los ribosomas para la síntesis de proteínas virales, dirección de la síntesis de enzimas requeridas en la replicación genómica, expresión genética, ensamblado y liberación de los virus. La mayoría de los virus ADN sintetizan su ARNm mediante el uso de la ARN polimerasa del hospedador. ⁽²⁶⁾

5. Replicación genómica ADN bicatenario (ADNds)

En la mayoría de los virus ADN el genoma se replica en el núcleo, y utiliza la maquinaria sintetizadora de ARN, ADN y procesadora de ARN del huésped; esto significa que el genoma viral debe atravesar la membrana nuclear para utilizarlas.

Los Papovirus tienen una estrategia de replicación más directa, utilizan la ARN polimerasa II dependiente de ADN, localizada en el núcleo del huésped, para transcribir los ARNm virales a partir del anticuerpo-antiADN (ADNds) de doble cadena del genoma viral. La célula huésped debe haber iniciado el ciclo celular a fin de que las ADN polimerasas estén disponibles para los virus ADN; los transcriptos de ARN viral son empalmados y escindidos por la maquinaria celular para producir ARNm monocistrónicos que se exportan al citoplasma y que son traducidos por la maquinaria de traducción celular; el ADNds viral es empaquetado junto con las proteínas estructurales y enzimas, lo cual da como resultado nuevas progenies de virus ensamblados. ⁽²⁴⁾ (Ver figura No. 48).

6. Ensamblaje

Comprende el proceso de formación de una partícula viral inmadura; el proceso de ensamblaje ocurre una vez que se tiene la cantidad adecuada de proteínas virales y ácidos nucleicos genómicos y estos dentro de la célula infectada en un sitio específico. Todos los componentes del virus deben de ensamblarse para crear una estructura estable, los virus ensamblados deben de llevar a cabo el proceso de desnudamiento para comenzar un ciclo infeccioso de nuevo. ⁽²⁵⁾

7. Maduración

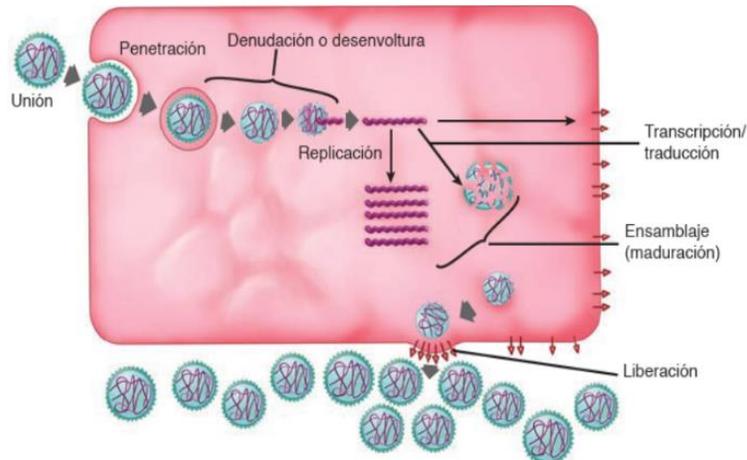
Este es el estadio viral en el cual se torna infeccioso; las proteasas virales o celulares participan a menudo en la maduración; una o más proteínas de la cápside pueden sufrir escisión proteolítica específica dentro de la partícula la cual hace cambios estructurales sutiles en la partícula viral aumentando su estabilidad. ⁽²⁶⁾

8. Liberación

Los virus recién formados se liberan al ambiente externo mediante:

- Lisis: escapan de la célula cuando esta se desintegra (virus líticos)
- Brotación: a través de la membrana plasmática. ⁽²⁴⁾

Figura No. 48. Ciclo de la replicación viral.



Fuente: Kenneth J. Sherris. Microbiología médica. 6ª Ed. New York: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2017. 83 – 257.

Virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano (VPH) son pequeños virus ADN de cadena bicatenaria circular sin envoltura, del cual una sola de las cadenas es codificadora de proteínas que exhibe una simetría icosaédrica de 55 nm de diámetro. ^(25, 26, 28) El genoma se divide en tres partes:

Región de control larga (LCR)

Esta región regula la transcripción y replicación del genoma vírico; cubre alrededor del 10% del genoma.

Región temprana (E)

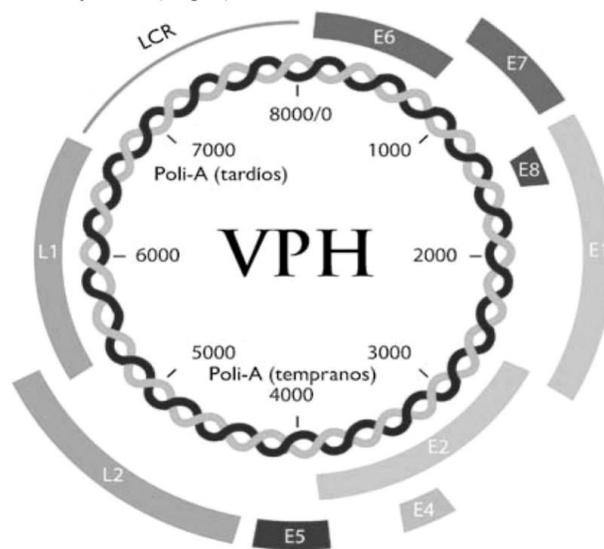
Contiene genes de expresión temprana o early que codifican proteínas reguladoras (E1, E2, E4, E5, E6 y E7 E8) se requieren para la regulación de la replicación y transformación viral; ocupa el 50% del genoma.

Región tardía (L)

Contiene los genes de expresión tardía o late y codifican las dos proteínas estructurales de la cápside viral L1 y L2; ocupa el 40% del genoma. ^(26, 29)

- **L1 representa el 80% de la cápside.** Es la principal proteína estructural de la cápside debido a su participación en la entrada del virus a la célula hospedera, además, induce una respuesta inmune protectora; tiene un papel fundamental en el ensamblaje de la partícula viral.
- **L2 representa el 20% de la cápside.** Tiene dos funciones importantes en la infectividad del virus; participa en el proceso de encapsidación, mediante el reclutamiento de pentámeros de L1 y del genoma viral; también induce a la neutralización de anticuerpos anti-L2. ^(28, 30) (Ver figura No. 49).

Figura No. 49. Regiones del genoma del VPH: LCR, E y L.



Fuente: Beltrán LJF. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del papiloma humano. Rev CENIC Cien Bio. [Internet]. 2014 [Citado el 01 de mayo 2022]; 45 (2): 108 - 118.

Las proteínas virales que se codifican de la región temprana y tardía cumplen con diferentes funciones que afectan el ciclo replicativo que se detallaran a continuación.

Proteína E1

Es una helicasa que participa en la replicación del ADN viral y es la única con actividad enzimática. ⁽²⁸⁾

Proteína E2

Forma un complejo con E1 que recluta la maquinaria replicativa del ADN celular para regular la transcripción y la replicación del ADN viral y actúa como un represor de la transcripción de los genes E6 y E7; su expresión es disminuida con la progresión de lesiones y está ausente en la mayoría de los tumores in situ. ⁽²⁹⁾

Interacción de la proteína E1 y E2

Estimula la capacidad de E1 para su replicación; las mutaciones en cualquiera de E1 y E2 interrumpen su interacción e inhiben la expresión de la oncoproteína viral E6 en los queratinocitos y fusiona el genoma viral al cromosoma mitótico. ^(28, 30)

Proteína E4

Se localiza asociada con los filamentos intermedios de queratina, los cuales afectan la estabilidad mecánica de la red de queratina, lo que puede facilitar la liberación de los viriones. E2 y E4, pueden inhibir el ciclo celular y cooperan durante el ciclo viral; E4 regula los niveles de la proteína nuclear E2 para facilitar la amplificación del genoma viral y la expresión de proteínas tempranas. ⁽³⁰⁾

Proteína E5

La función principal de la proteína E5 es acomplejarse y regular la actividad de los receptores de los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el derivado de las plaquetas (PDGFR). Basado en las interacciones con otras proteínas, E5 es una proteína débil transformadora; estas interacciones conducen a alteraciones en la actividad biológica normal y evasión de la respuesta inmune; también

incrementa la eficiencia de la immortalización de los queratinocitos inducida por los oncogenes E6 y E7 durante la infección temprana, E5 inhibe la muerte celular programada. El papel de E5 en la transformación del VPH podría ser debido a la alteración de las respuestas inmunes, innata y adaptativa; la proteína E5 parece disminuir la regulación del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH-1).⁽²⁹⁾

Proteína E6

La proteína E6 de los VPH de alto riesgo (AR) inducen la degradación de p53 por la formación de un complejo con otra ubiquitina ligasa E3.⁽²⁸⁾

Proteína E7

La interacción entre E7 y pRB determina la degradación proteosomal y fosforilación de pRB con la liberación de E2F y la activación de los genes promotores de la proliferación celular; la acción de E7 induce a las células a entrar en la fase S del ciclo celular (incluyendo a las células del epitelio suprabasal) la cual asegura todos los factores necesarios para la replicación viral; la proteína E7 puede unirse directamente a E2F y mejorar la transcripción mediada por este; E7 inhibe las funciones de p21 por la unión directa y contribuye de este modo a la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (CDK); la proteína E7 de los VPH AR incrementa la inestabilidad genómica en las células humanas primarias, genera defectos mitóticos y aneuploidía como una consecuencia de ganancia o pérdida de cromosomas enteros durante la mitosis, o por inducción de centrosomas supernumerarios y mitosis multipolar.⁽³⁰⁾

Proteína L2

Es el componente secundario de la cápside y participa en el proceso de encapsidación y proceso de adhesión celular.

Proteína L1

Es la principal proteína estructural de la cápside debido a su participación en la entrada del virus a la célula hospedera e induce una respuesta inmune protectora; participa en el ensamblaje de la partícula viral.⁽²⁹⁾

Clasificación

Filogenética

Los papilomavirus son los virus más antiguos que existen, ya que se originaron a finales de la Era Paleozoica, hace unos 330 millones de años. ⁽²⁹⁾ Los papilomavirus pertenecen a la familia Papilomaviridae.

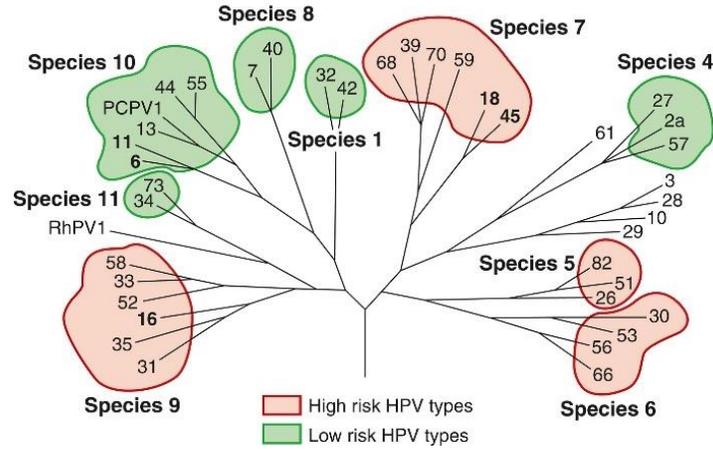
En la actualidad está dividida en 52 géneros, con aproximadamente 133 especies ⁽³¹⁾, de los cuales cinco géneros contienen miembros que infectan al ser humano:

- **Alfa-papilomavirus**
- Beta-papilomavirus
- Gamma-papilomavirus
- Mupa-papilomavirus
- Nupa-papilomavirus ⁽³²⁾

El género “Alfa-papilomavirus” es de importancia clínica, ya que la mayor parte de este género se manifiesta en mucosa y se dividen en dos grupos de alto y bajo riesgo; dentro de cada género existen diferentes especies; por ejemplo, en el género Alphapapillomavirus hay 15 especies, entre ellas el virus de papiloma humano 16, que tiene variedades genéticas que pueden ser nombradas con un número diferente. ⁽²⁹⁾ (Ver figura No. 50).

En 1995 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó a los tipos 16 y 18, como agentes carcinógenos humanos. En 2010 la Asociación Dental Americana (ADA) lo reconoce como un factor de riesgo para el cáncer orofaríngeo. ⁽³³⁾

Figura No. 50. Genotipos del virus del papiloma humano (VPH) entre las especies del género Alphapapillomavirus.



Fuente: Syrjanen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. Eur J Oral Sci, [Internet]. 2018 [Citado el 10 marzo 2022]; 126 (1): 49 – 66.

Riesgo oncogénico

Según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer han sido clasificados como cancerígenos para los seres humanos, doce genotipos, conocidos como genotipos de alto riesgo; los genotipos de bajo riesgo generalmente causan enfermedades benignas, mientras que otros genotipos clasificados como probables o posiblemente cancerígenos como se muestra en la siguiente tabla. ⁽³⁴⁾ (Ver tabla No. 1).

Tabla No. 1 Clasificación de tipos de VPH según riesgo oncogénico de acuerdo con la propuesta de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

Papilomavirus humano	Genotipos de VPH	Enfermedad relacionada
Oncogénico o alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59	Cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, peniano, orofaríngeo y lesiones precursoras asociadas
Tipos de bajo riesgo	6, 11	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente
Carcinogénico probable	68	Cáncer cervical
Carcinogénico posible	5, 8	Carcinoma escamocelular de piel en epidermodisplasia verruciforme
Carcinogénico posible	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Asociación a cáncer y lesiones precancerosas no confirmada

Fuente: Sendagorta CE, Burgos CJ, Rodríguez IM. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2019 [Citado el 06 marzo 2022]; 37 (5): 324 – 334.

Sitio de predilección

Los tipos VPH tiene predilección por distintos sitios, incluyendo algunos que infectan particularmente la mucosa oral: existen lesiones epiteliales benignas, premalignas y malignas que están asociadas a los distintos tipos de VPH, como se muestra en la siguiente tabla. ⁽¹⁷⁾ (Ver tabla No. 2 y 3).

Tabla No. 2 Clasificación según el sitio de predilección y mayores tipos de VPH encontrados.

Sitio	Lesión	Tipos de VPH	Otros tipos de VPH reportados
Mucosa de cabeza y cuello/oral	Papiloma escamoso oral	6, 11	
	Papilomatosis respiratoria recurrente	6, 11	
	Papiloma fungiforme sinonasal	6, 11	16, 57
	Papiloma invertido sinonasal	6, 11	16, 18, 57
	Hiperplasia epitelial multifocal	13, 32	1, 6, 11, 16, 18, 55
	Carcinoma de células escamosas orofaringe	16	18, 26, 33, 35, 45, 52, 58
	Papiloma conjuntivo	6, 11, 16	
Piel	Verruga vulgar	2	1, 4, 6, 7, 11, 26, 27, 29, 41, 57, 66, 75 – 77
	Verruga plana	3, 10	2, 5, 26-29, 38, 41, 49, 75, 76
	Verruga palmoplantar	1, 4	2, 45, 57, 60, 63, 65, 66
	Verruga de carcinero	2, 7	1, 3, 4, 10, 28

Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Tabla No. 3 Clasificación según el sitio de predilección y mayores tipos de VPH encontrados.

Sitio	Lesión	Tipos de VPH	Otros tipos de VPH reportados
Anogenital	Condiloma acuminado	6, 11	2, 16, 18, 31, 33, 35, 39-45, 51-56, 58, 59, 66, 68, 70
	Neoplasia intraepitelial	6, 11, 16, 18, 31, 33	26, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82
	Carcinoma de células escamosas cervical	16, 18	6, 11, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

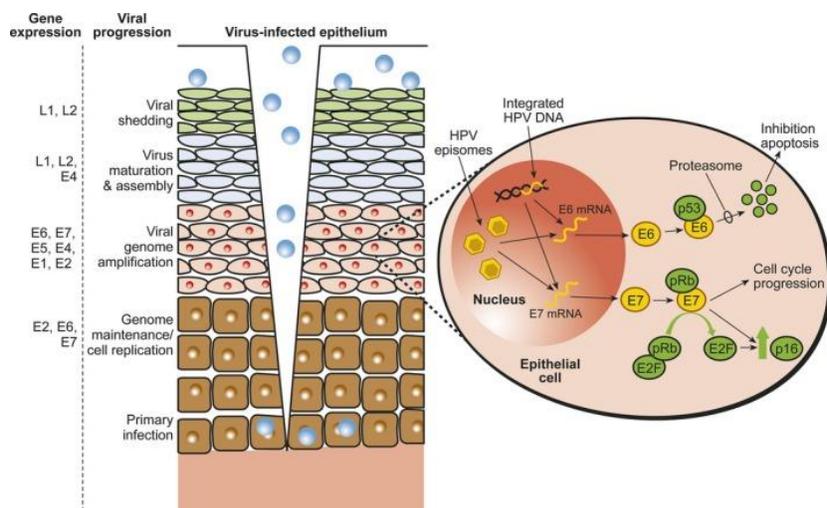
Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Mecanismo de infección y fase proliferativa

El virus del papiloma humano tiene tropismo por el epitelio escamoso; las células basales de este epitelio se infectan por la exposición a un micro trauma o herida. ^(29, 33) El virus ingresa a la célula por endocitosis a través de las proteínas L1 y L2 que se encuentran en la cápside; su entrada al núcleo depende del inicio de la mitosis, en esta fase pierde la cápside y penetra al núcleo donde se establece como infección persistente en forma de ADN episómico; el virus al no codificar ninguna polimerasa depende de la maquinaria de transcripción y replicación de la célula hospedera; utilizando esta capacidad para duplicarse junto con la célula y transmitiéndose a las células hijas de la misma forma (episómica 10-200 copias/célula) asegurando la infección persistente de las células basales. Los genes E1 y E2 controlan el inicio de la infección, expresando las primeras proteínas virales. ⁽³³⁾

La renovación epitelial desfavorece la culminación del ciclo viral, debido a que necesita que las células de las capas suprabasales sigan replicándose; la continuación del ciclo por parte de estas células se consigue por medio de las proteínas E6 y E7; estas son producidas de manera controlada en las capas profundas e intermedias del epitelio escamoso evitando que las células suprabasales infectadas abandonen el ciclo celular para madurar, inhibiendo respectivamente a p53 y pRb (reguladores del ciclo celular).^(29, 35) El virus amplifica su genoma y aumenta el número de células infectadas, pudiendo manifestar de manera clínica la aparición de lesiones. Las proteínas que forman la cápside (L1 y L2), se producen al final del ciclo viral en los queratinocitos diferenciados de las capas más superficiales; las células cargadas de viriones son reconocibles por la presencia de inclusiones virales denominadas coilocitos.^(36, 37) (Ver figura No. 51).

Figura No. 51. Mecanismo de infección.



Fuente: Syrjanen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. Eur J Oral Sci, [Internet]. 2018 [Citado el 10 marzo 2022]; 126 (1): 49 – 66.

Infección productiva regresión de las lesiones y latencia viral

Al final de la fase proliferativa, el genoma viral se encapsida. Dado que el VPH no es un virus lítico, la salida de las partículas virales se produce por descamación, cuando se elimina la capa córnea superficial; este mecanismo, que no provoca una reacción inflamatoria, interviene en las distintas estrategias desarrolladas por el VPH para limitar, al máximo su contacto con las células inmunitarias; de este modo, la mucosa es muy infectante y el riesgo de transmisión es muy elevado. La duración de la infección

productiva es variable y depende principalmente de la respuesta inmunitaria; el 70% de los pacientes se curan al cabo de un año y el 90% en tres años ya que se cree que la infección puede ser eliminada por el sistema inmunitario, ser autolimitada o sumirse en un estado de latencia en el interior de algunas células de la capa basal y reactivarse secundariamente, sobre todo en caso de inmunosupresión; otras veces, las infecciones son persistentes y pueden desarrollar, en su evolución, lesiones potencialmente malignas, e incluso cáncer. ^(33, 37)

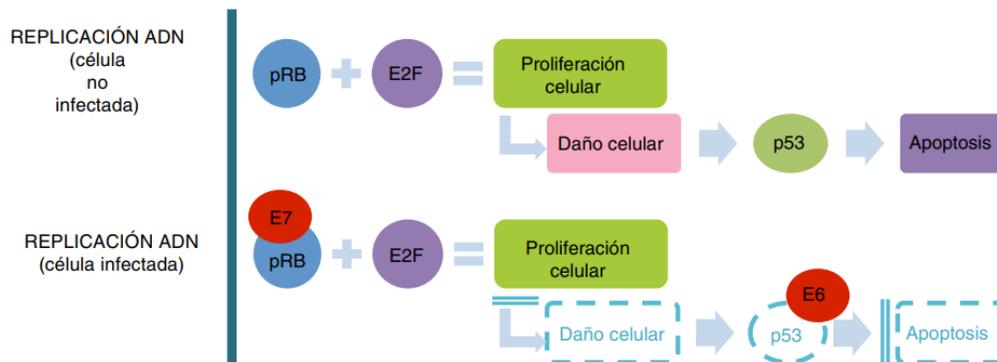
Infección abortiva

Inicia cuando no se produce la regresión, la infección puede persistir muchos años y evolucionar, al cabo de 10 - 25 años hacia la malignidad en un número muy pequeño de pacientes; caracterizado por un ciclo viral inacabado que no permite la producción de viriones y una expresión intensa no regulada de las oncoproteínas E6 y E7 en todo el grosor del epitelio. ⁽³⁷⁾

Carcinogénesis por virus del papiloma humano

Uno de los signos distintivos de tumores inducidos por VPH es la expresión continua de las oncoproteínas virales E6 y E7, causada por la integración del virus en el genoma del hospedador. ^(33, 38) La integración viral al genoma del huésped provoca la expresión permanente e hiperactiva de las oncoproteínas E6 y E7; ⁽³⁹⁾ E6 se une y degrada a p53 mediante una ubiquitina ligasa, desregulando los puntos de control G₁/S y G₂/M típicamente inducidos por daño en el ADN; E6 induce la expresión y actividad de hTERT que es la subunidad catalítica de la telomerasa favoreciendo así, la inmortalización celular inhibiendo la apoptosis. ^(38, 40, 41) La oncoproteína E7 se une a una ligasa de ubiquitina que marcará a la proteína de retinoblastoma (Rb) y producirá su degradación, lo que liberará el factor transcripcional E2F en la fase S del ciclo celular promoviendo la sobre expresión de la proteína p16. E7 inhibirá las proteínas reguladoras lo que generará la proliferación descontrolada y a la carcinogénesis; estudios recientes indican que E6 y E7 se unen a los múltiples compañeros que refuerzan el efecto oncogénico más allá de la degradación de p53 y pRb. ^(29, 35, 36, 42) (Ver figura No. 52).

Figura No. 52. Esquema comparativo de la replicación normal del ADN y el mecanismo del VPH en el proceso oncogénico.



Fuente: Boguná N, Capdevila L, Jané SE. El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral. Med Clin. [Internet]. 2019 [Citado el 27 marzo 2022]; 153 (4): 157 - 164.

Modo de transmisión

Los mecanismos de transmisión de la infección oral por VPH aún no están claramente definidos, aunque existe fuerte evidencia de que son a través del contacto sexual. (33)

Horizontal

El VPH se contagia por contacto directo piel-piel, piel-mucosa y mucosa-mucosa; el modo más común de transmisión de VPH genital se produce por contacto sexual, a través de erosiones mínimas o microscópicas de la piel o mucosas, que entran en contacto con el epitelio infectado de las áreas genitales más susceptibles, como son la cérvix, vagina, pene o ano. (29, 43) Se han descrito los fómites como otra posible causa para la infección del VPH. (25) Estudios transversales apuntan al contacto oral-genital u oral anal como posible causa para la transmisión, pero, aunque el sexo oral ha sido asociado significativamente con la prevalencia de VPH oral en muchos de ellos, existen otros en los que no se ha encontrado asociación. Otros estudios apuntan a los besos íntimos como posible causa de transmisión oral, como algunos recientes, donde se ha visto una asociación entre una infección por VPH oral y aquellos sujetos con un elevado número de parejas/besos íntimos, incluso en los que nunca habían practicado sexo oral. (43)

Vertical

La transmisión del VPH mediante contacto no sexual también ha sido descrita. Una de sus formas es a través de infección vertical o transmisión materno-fetal; además, distintos estudios han concretado que, para el desarrollo de la papilomatosis recurrente juvenil, la transmisión exclusiva es a través de transmisión perinatal. ⁽³³⁾

Autoinoculación

El alto grado de concordancia en genotipos específicos de la zona genital sugiere que puede estar actuando como reservorio para el VPH, siendo posible la autoinoculación o cualquier otra transmisión de tipo no sexual como modo de transmisión. ^(33, 43)

Tipos de lesiones por virus del papiloma humano

Papiloma escamoso oral

Es una proliferación benigna, del epitelio escamoso estratificado, que da lugar a una masa papilar o verruciforme; los tipos **6** y **11** del VPH son los más comunes.

Características clínicas

- Nódulo blando, ligeramente rojo o de color normal dependiendo de la cantidad de queratinización de la superficie.
- Indoloro.
- Generalmente pedunculado.
- Exofítico con numerosas proyecciones superficiales digitiformes que le dan un aspecto de "coliflor" o verruga.
- Las proyecciones pueden ser puntiagudas o romas.
- Suele estar aislado y se agranda rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de unos 0,5 cm, con poco o ningún cambio posterior.
- Puede crecer hasta 3,0 cm de diámetro máximo. ^(17, 44) (Ver figura No. 53 y 54)

Figura No. 53. Papiloma escamoso lingual.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 54. Papiloma escamoso en la comisura bucal.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Verruga vulgar (verruca común)

Es una hiperplasia focal benigna del epitelio escamoso; se desarrolla con frecuencia en la mucosa oral, pero es más común en la piel. El tipo 2 del VPH se presenta con más frecuencia, otros tipos de VPH han sido encontrados también; presenta una alta capacidad infecciosa; se disemina a otras partes de la piel y la mucosa por autoinoculación; más frecuente en niños y ocasionalmente en la edad media. Los sitios más frecuentes son:

- Piel de las manos. (Ver figura No. 55).
- Borde del bermellón.
- Mucosa labial.
- Mucosa anterior de la lengua.

Características clínicas

- Pápula indolora, nódulo con proyecciones papilares o superficie rugosa empedrada. (Ver figura No. 56).
- Pedunculada o sésil.
- Color rosa, amarilla o blanca en cavidad oral.
- Crecimiento rápido.
- Tamaño máximo a 5 mm, el cual permanece constante por meses o años a menos que la lesión se irrite.
- Es frecuente hallar múltiples lesiones o en grupo. En ocasiones la extrema acumulación de queratina resulta en una proyección de superficie dura denominada cuerno cutáneo o cuerno de queratina. (17, 44)

Figura No. 55. Verruga vulgar en el dedo.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 56. Verruga vulgar en paladar blando.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Condiloma acuminado

Es una enfermedad de transmisión sexual común en adolescentes y adultos jóvenes, pero son susceptibles personas de todas las edades siendo un indicador de abuso sexual cuando se diagnostica en niños. Se puede localizar aislado o simultáneamente en la región anogenital y oral. Aproximadamente el 90% de los casos se atribuyen al **6 Y 11**; sin embargo, es frecuente la coinfección con otros tipos, incluidos los de alto riesgo **16** y el **18**. El periodo de incubación es de 1 a 3 meses afectando los siguientes sitios con mayor frecuencia:

- Mucosa labial
- Frenillo lingual
- Paladar blando

Es posible la autoinoculación en otras zonas de la mucosa.

Características clínicas

- Masa sésil, rosada, bien delimitada, no blanda, exofítica, con proyecciones cortas y romas. (Ver figura No. 57).
- Esta lesión se caracteriza por estar agrupada con otros condilomas y ser la de mayor tamaño en comparación de otras lesiones por VPH.
- El tamaño promedio es de 1,0 a 1,5 cm, pero se han descrito lesiones orales de hasta 3 cm. (17, 44)

Figura No. 57. Condiloma acuminado en la mucosa del labio superior.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331-407.331 - 407.

Hiperplasia epitelial multifocal (enfermedad de Heck)

Es una proliferación epitelial escamosa primariamente atribuida al tipo **13** y **32**, relacionada a una susceptibilidad genética afectando con mayor frecuencia a múltiples miembros de una familia, predominantemente en niños y adolescentes. Los factores de riesgo adicionales son el bajo nivel socioeconómico, condiciones de hacinamiento, poca higiene, malnutrición, la infección por VIH; los sitios de mayor frecuencia son:

- Mucosa labial, bucal y lingual
- Piso de boca
- Paladar
- Encía

Características clínicas

Papunodular

Caracterizada por pápulas de superficie suave de color rosa y nódulos, con predilección por la mucosa bucal, labial y comisural. (Ver figura No. 58).

Figura No. 58. Aspecto papunodular.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331-407.331 - 407.

Papulomatoso

Aparece como nódulos pedregosos en la lengua y encía adherida de color rosa pálido. En ambas variantes las lesiones individuales son pequeñas (0.1-1.0 cm) discretas y bien demarcadas, pueden juntarse para producir una apariencia fisurada o guijarrosa.

Los pacientes de mayor edad en comparación con pacientes más jóvenes las lesiones tienden a ser pequeñas, en menor número, menos exófiticas y con regresión espontánea.

(17, 44) (Ver figura No. 59).

Figura No. 59. Aspecto papulomatoso.



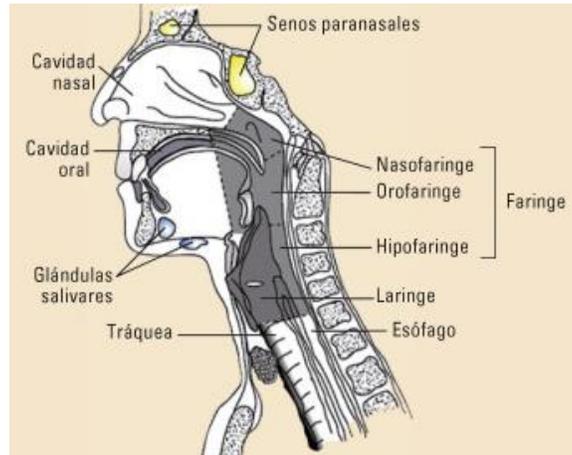
Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331-407.331 - 407.

Cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) corresponde una neoplasia maligna que afecta principalmente al tracto aéreo digestivo superior y se subdivide según la región anatómica comprometida (Ver figura No. 60), clasificándose de la siguiente forma:

- **Cavidad oral** (dos tercios de la lengua revestimiento interior de mejillas y labios, base de la boca, paladar duro)
- **Faringe** (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe)
- **Laringe** (glótica, supraglótica e infraglótica)
- **Glándulas salivales**
- **Fosas nasales**
- **Senos paranasales.** (45)

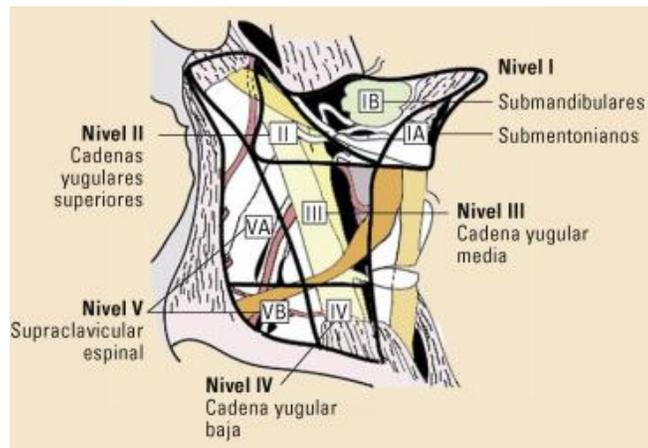
Figura No. 60. Regiones de cabeza y cuello.



Fuente: Expósito NF, López GJL, Álvarez MSM. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine. [Internet]. 2017 [Citado el 16 enero 2023]; 12 (31): 1833 - 48.

La Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello recomienda la estandarización de los diferentes niveles del cuello, según los patrones de drenaje linfático. ⁽⁴⁶⁾ (Ver figura No. 61)

Figura No. 61. Niveles o áreas de drenaje linfático del cuello.



Fuente: Expósito NF, López GJL, Álvarez MSM. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine. [Internet]. 2017 [Citado el 16 enero 2023]; 12 (31): 1833 - 48.

Para una adecuada planificación del tratamiento es fundamental el patrón de diseminación linfática, que es diferente en cada grupo de CCC. ⁽⁴⁶⁾ (Ver tabla No. 4)

Tabla No. 4 Drenaje linfático de la cabeza y el cuello en relación con la localización del tumor primario.

Drenaje linfático	Localización
Nivel I	
Submandibular	Labio superior e inferior, lengua, suelo de la boca, piel de la cara.
Submentoniano	Labio inferior, mentón, parte anterior de la cavidad oral (incluye tercio anterior de la lengua y suelo de la boca).
Nivel II	Cavidad oral y faringe (incluye paladar blando, base de lengua y seno piriforme).
Nivel III	Laringe, hipofaringe y tiroides.
Nivel IV	Laringe, hipofaringe, tiroides, esófago cervical y tráquea.
Nivel V	
Supraclavicular	Nasofaringe, tiroides, senos paranasales y área posterior del cuero cabelludo.
Espinal	Área infraclavicular (incluye pulmón, esófago, mama, páncreas, tracto gastrointestinal, área genitourinaria y ginecológica).

Fuente: Expósito NF, López GJL, Álvarez MSM. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine. [Internet]. 2017 [Citado el 16 enero 2023]; 12 (31): 1833 - 48.

Anatomía Patológica

Del 90 - 95% de estos tumores son de histología escamosa o sus variantes; los menos frecuentes incluyen carcinomas verrugosos (variante del carcinoma escamoso), linfomas (en úvula, base de lengua y amígdala), sarcomas (seno maxilar y mandíbula) y melanomas.

En las glándulas salivales, el adenocarcinoma, el carcinoma adenoide quístico o el carcinoma mucoepidermoide; en los carcinomas de nasofaringe es frecuente la presencia de tumores de extirpe linfoepitelial o el carcinoma indiferenciado y menos frecuentemente linfomas.

La invasión linfática perineural y la afectación tumoral de la cápsula del ganglio linfático son factores predictores de un comportamiento agresivo; la diseminación a distancia comienza en los ganglios linfáticos, ciertos tumores como glotis o senos paranasales, dada su localización anatómica, no diseminan por ganglios linfáticos dada la ausencia de estos en esas localizaciones.

Los tumores de nasofaringe producen una invasión linfática muy precoz; la invasión ósea y nerviosa es tardía, mientras que el músculo puede afectarse de forma más precoz.

La diseminación hematológica, por lo general, es tardía (10 - 12%); es más frecuente si hay afectación ganglionar y en tumores de gran tamaño; por localización, es más frecuente en el cáncer de nasofaringe e hipofaringe siendo el pulmón el órgano más afectado, seguido del hueso y el hígado. (46, 47)

Cáncer oral de células escamosas

Definición

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el tumor maligno de origen epitelial más frecuente en la cavidad oral.

Características clínicas

El carcinoma oral de células escamosas tiene presentaciones diferentes incluidas las siguientes: (17, 48)

1. Exofíticas: formadoras de masas; fungiformes, papilares y verruciformes de color normal, blanco o rojo; la superficie frecuentemente esta ulcerada y su consistencia es indurada. (Ver figura No. 62)
2. Endofíticas: invasoras, excavadoras y ulceradas; puede ocurrir destrucción del hueso subyacente y puede causar parestesias por la invasión perineural. Radiográficamente se observa como una radiolucidez "apolillada" (Ver figura No. 63).
3. Leucoplásicas (mancha blanca).
4. Eritroplásicas (mancha roja).

Figura No. 62. Presentación exofítica.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th edition. Louis Missouri: Elsevier; 2016. p. 331-407.

Figura No. 63. Presentación endofítica.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th edition. Louis Missouri: Elsevier; 2016. p. 331-407.

Sitios más comunes

- **Lengua:** bordes laterales anteriores o ventrales
- **Suelo de boca:** línea media cerca del frenillo
- **Encía y reborde alveolar:** mucosa queratinizada posterior de la mandíbula (menos asociadas al tabaco)
- **Trígono retromolar:** puede llevar a la afectación de la base del cráneo. (17, 44)

Las presentaciones tempranas son las leucoplasias y las eritroplasias. (17, 35)

Leucoplasia

En 1978, se dieron varias definiciones sucesivas; la que se utiliza hoy en día es la siguiente: “lesiones blancas con riesgo dudoso de malignización tras descartar todas las lesiones o afecciones que no tienen un riesgo elevado de cáncer”. La leucoplasia es un término clínico y no prejuzga en absoluto los hallazgos histológicos, que pueden ser atrofia, hiperplasia (acantosis) y posiblemente displasia; la evolución de la leucoplasia con tendencia a la malignización es variable. ^(17, 49)

La leucoplasia se divide en homogénea y no homogénea, la distinción entre ambas es exclusivamente clínica, basada en el color de la lesión y sus características morfológicas que se relacionan con su evolución.

Homogénea

Ésta es la forma más frecuente, rara vez muestra displasia o sólo displasia leve reversible y pocas veces se maligniza; se caracteriza por ser blanca, uniforme, de borde bien delimitados, plana y de superficie lisa o uniformemente rugosa, ligeramente granular, sobreelevada, con una fina apariencia que puede presentar grietas o hendiduras poco profundas sin eritema o con un eritema discreto, uniforme sin erosiones y de consistencia no indurada; suelen ser asintomáticas y se descubren de forma casual (Ver figura No. 64). El riesgo de transformación maligna a largo plazo es relativamente bajo (5 %). ⁽⁴⁹⁾

Figura No. 64. Leucoplasia homogénea.



Fuente: Slama BL. Patologías medicas potencialmente malignas de la mucosa oral. EMC – tratado medicina. [Internet]. 2021 [Citado el 26 septiembre 2022]; 25 (4): 1 – 6.

Heterogéneo

Aspecto eritematoso, nodular, erosivo, ulcerado o verrugoso exofítico; también el de una zona eritematosa moteada de queratosis (leucoplasia moteada). Esta leucoplasia heterogénea también se denomina eritroleucoplasia (Ver figura No. 65). Su riesgo de transformación maligna alcanza 25 %, de cuatro a siete veces mayor en relación con las leucoplasias de tipo homogéneo por ello se consideran lesiones de alto riesgo. ^(35, 49)

Figura No. 65. Leucoplasia heterogénea.



Fuente: Slama BL. Patologías medicas potencialmente malignas de la mucosa oral. EMC – tratado medicina. [Internet]. 2021 [Citado el 26 septiembre 2022]; 25 (4): 1 – 6.

Eritroplasia

Se considera la lesión con mayor potencial de transformación maligna; definida como una zona aterciopelada granular, parche o placa de color rojo vivo, en su mayoría uniforme, sin rastro de queratinización, amplia con un límite claro que no puede caracterizarse clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad; por lo tanto, es un diagnóstico de eliminación de todas las demás etiologías posibles de zonas eritematosas de la mucosa oral; su aparición aislada puede ayudar a distinguirla de otras afecciones. ^(49, 50, 51) (Ver figura No. 66)

Figura No. 66. Eritroplasia de los bordes de la lengua.



Fuente: Slama BL. Patologías medicas potencialmente malignas de la mucosa oral. EMC – tratado medicina. [Internet]. 2021 [Citado el 26 septiembre 2022]; 25 (4): 1 – 6.

Diagnóstico histopatológico

El cáncer de células escamosas surge del epitelio superficial displásico y esta caracterizado por islas, perlas de queratina y cordones invasivos de células epiteliales escamosas malignas; puede inducir desmoplasia y angiogénesis. La invasión está representada por la extensión irregular del epitelio lesional a través de la membrana basal y hacia el tejido conjuntivo subepitelial; las células escamosas individuales y las láminas o islas de células proliferan dentro del tejido conjuntivo, sin adherirse al epitelio superficial. Puede tener invasión perineural o invasión vascular.

Las células lesionales generalmente muestran abundantes eosinófilos en el citoplasma, núcleos agrandados hipercromáticos, relación nuclear citoplasmática aumentada, con diversos grados de pleomorfismo nuclear y celular. Suele haber una fuerte respuesta inflamatoria o inmunitaria al epitelio invasor y puede haber necrosis. ⁽¹⁷⁾

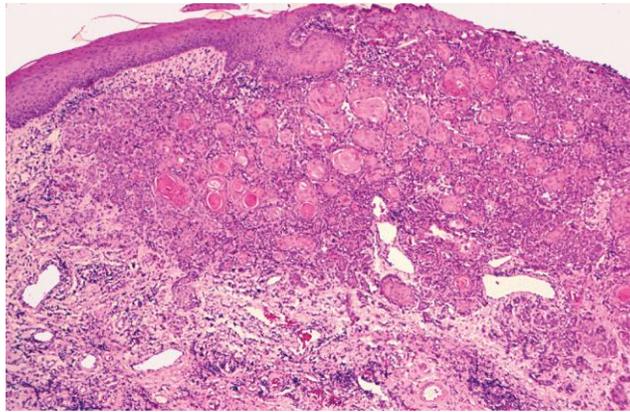
Clasificación histopatológica

Está basada en los grados y semejanza del epitelio escamoso normal y la cantidad de producción de queratina utilizando una escala de tres puntos:

- Grados I bien diferenciado. (Ver figura No. 67 y No. 68).
- Grado II moderado. (Ver figura No. 69).
- Grado III anaplásico o poco diferenciado. ⁽¹⁷⁾ (Ver figura No. 70).

Figura No. 67. Bien diferenciado

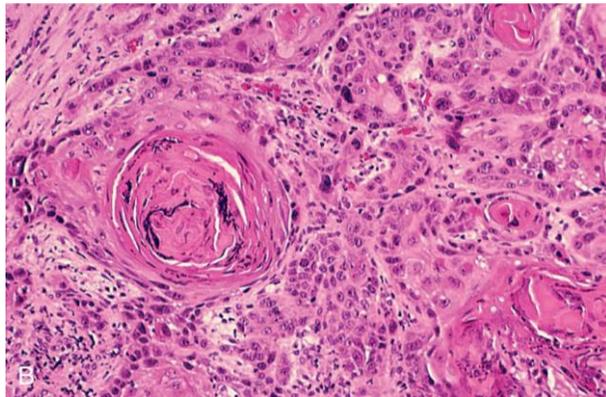
Islas del epitelio escamoso maligno que invaden la lámina propia.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 68. Bien diferenciado

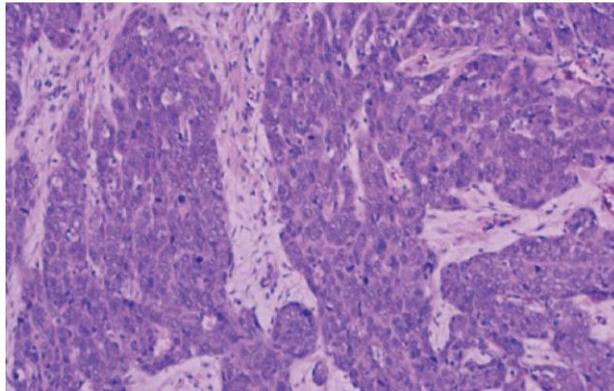
Células epiteliales displásicas con formación de perlas de queratina.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 69. Moderadamente diferenciado

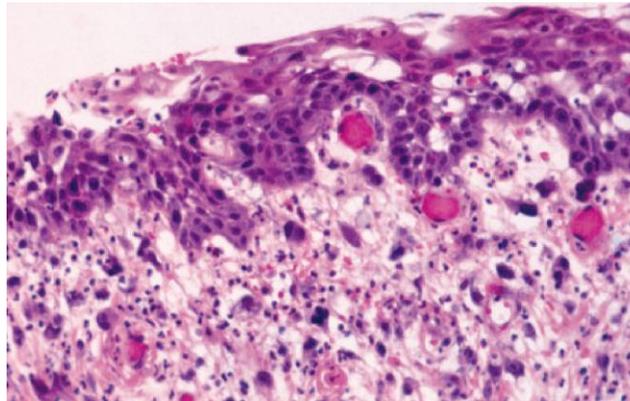
Células malignas reconocibles como de origen epitelial escamoso.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 70. Anaplásico o poco diferenciado

Numerosas células pleomórficas dentro de la lámina propia.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Tratamiento

La estadificación clínica guía el tratamiento del carcinoma de células escamosas.

- **Tumor en fase inicial:** suelen tratarse con cirugía. La radioterapia definitiva puede ser una alternativa para los pacientes que no toleran la cirugía.

- **Tumores moderadamente avanzados:** cirugía seguida de radioterapia o quimio radioterapia concurrente.
- **Tumores muy avanzados (cirugía funcional inaceptable):** radioterapia y/o quimioterapia

Quimioterapia de inducción o neoadyuvante

Reduce el tamaño del tumor y disminuye del riesgo de metástasis a distancia. En el caso de los carcinomas intraorales con metástasis a distancia puede administrarse quimioterapia con varios o un solo agente.

Tratamiento estándar

Es la disección radical del cuello

Tratamiento actual

Disección radical del cuello modificada preservando las estructuras no linfáticas. Disección selectiva del cuello con extirpación de grupos selectos de ganglios linfáticos cervicales); estas técnicas se asocian con una menor morbilidad y, dependiendo de la extensión de la enfermedad, a menudo permiten un control comparable al de la disección radical del cuello estándar. ⁽¹⁷⁾

Carcinoma verrucoso (tumor de Ackerman)

Definición

Ackerman identificó por primera vez el carcinoma verrucoso como una entidad diferente en 1948. ⁽¹⁷⁾ Es una variante del COCE bien diferenciado; considerado como un carcinoma de baja capacidad para invadir y dar metástasis; este tumor es de crecimiento lento, agresivo localmente pero bien delimitado; tiene la capacidad de destruir hueso, cartílago, músculo y glándulas salivales. Para el momento del diagnóstico su extensión es considerable, y no es inusual para un tumor estar presente por 2 o 3 años antes de un diagnóstico definitivo. ^(17, 52, 53)

Los sitios de mayor frecuencia en la cavidad oral son principalmente en: mucosa yugal, alveolar y encía; es posible encontrarla en otros sitios como piel, región cervicouterina, vejiga, región ano-rectal, región genital y esófago. ⁽⁵³⁾

Etiología

Ha sido asociada al consumo del tabaco, alcohol y el uso del extracto de nuez de areca y al virus del papiloma humano genotipos **16, 18** y raramente al **6, 11, y 33**. ^(52, 53)

Características clínicas

Se observa como una placa/nódulo voluminoso, unilateral, exofítico con proyecciones papilares y verruciformes, con aspecto de coliflor, indoloro, algunas veces con ulceraciones; la cantidad de queratina producida y el grado de respuesta de inflamación del huésped al tumor determinaran el color de la neoplasia. (Ver figura No. 71 y 72)

En los pacientes con carcinoma oral verrucoso presentan cambios reactivos (agrandamiento de los nódulos linfáticos cervicales) antes de desarrollar metástasis nodular. ⁽¹⁷⁾

Figura No. 71. Masa papilar en el reborde alveolar maxilar exofítico y amplio.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Figura No. 72. Masa papilar en el reborde alveolar maxilar exofítico y amplio.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Diagnóstico histopatológico

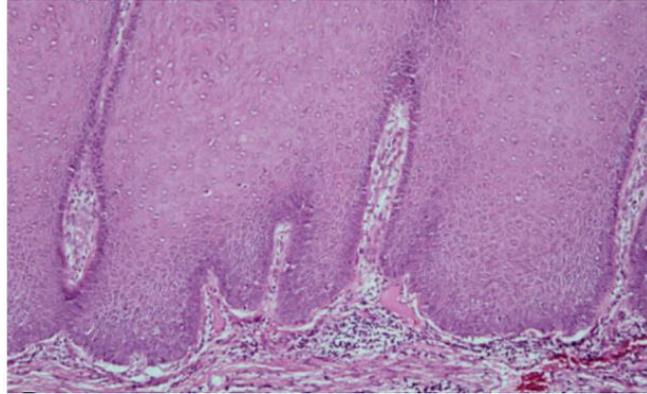
Tiene una apariencia microscópica benigna engañosa, caracterizado por una amplia y elongada red de crestas reticulares que parecen empujar hacia el tejido conectivo subyacente; estas proyecciones pueden ser largas y puntiagudas o cortas y romas. Las lesiones en las células epiteliales generalmente no muestran atipia citológica. ⁽⁵³⁾ (Ver figura No. 73)

Superficie del tumor:

- Papilar y cubierta por una gruesa capa de paraqueratina.
- Se observan criptas profundas que contienen tapones de paraqueratina entre las proyecciones superficiales alargadas.
- Epitelio displásico, en raras ocasiones rasgos displásicos intensos.
- La membrana basal permanece intacta.
- Infiltrado de células inflamatorias crónicas en el tejido conjuntivo subyacente.

La interfase entre el tumor y el epitelio normal adyacente está generalmente bien definida con invasión mínima de las células epiteliales a lo largo de un ancho y romo frente de avance de las crestas epiteliales en forma de bulbo. ⁽¹⁷⁾

Figura No. 73. Crestas reticulares bulbosas sin displasia significativa.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Tratamiento

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección; si el agrandamiento de los nódulos linfáticos cervicales es clínicamente evidente, se realizará una disección selectiva, aunque en la mayoría de estos casos resultan en presentar linfadenopatias reactivas que en metástasis. ⁽⁵²⁾

Metástasis

El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral se disemina mediante invasión de los vasos linfáticos, donde las células tumorales son transportadas a los ganglios linfáticos regionales; se alojan y continúan proliferando (Ver ilustración No. 74). Las células tumorales en proliferación producen un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y se extienden más allá de sus cápsulas hacia el tejido circundante, haciendo que los nódulos presenten una consistencia dura y fija al tejido conjuntivo adyacente facilitando la palpación; esto es un signo clínico de mal pronóstico. ⁽¹⁷⁾

Ganglios frecuentemente afectados:

- Submandibulares
- Cervicales superficiales
- Cervicales profundos

Ocasionalmente se observan depósitos metastásicos contralaterales o bilaterales.

Labio inferior y suelo de boca

Diseminación:

- Ganglios submentonianos

Parte posterior de la boca y la orofaringe (metástasis temprana)

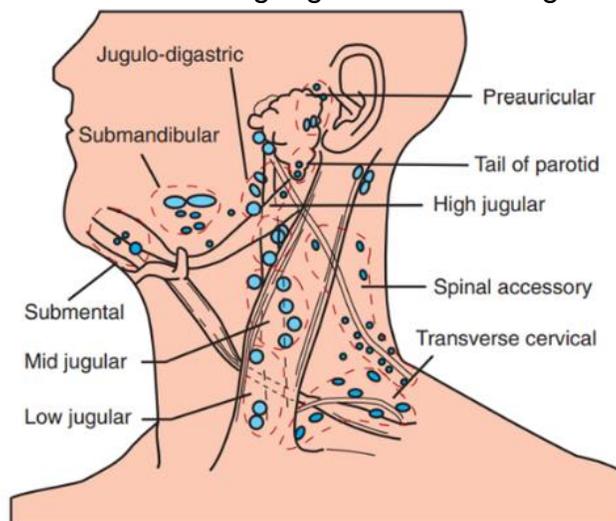
Diseminación:

- Ganglios yugulares superiores
- Ganglios digástricos
- Ganglios yugulodigástricos
- Ganglios retrofaríngeos

Diseminación más allá de los ganglios linfáticos regionales:

- Pulmones
- Hígado
- Huesos
- Cualquier región del cuerpo puede verse afectada. ⁽⁵⁴⁾

Figura No. 74. Posibles lugares de diseminación metastásica del carcinoma oral a los ganglios linfáticos regionales.



Fuente: Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 - 407.

Cáncer de células escamosas en orofaringe

Definición

Neoplasia que surge de la superficie mucosa de la orofaringe. ⁽⁵⁵⁾

Etiología

Alcohol, tabaco y los subtipos de VPH 16 y VPH 18 de alto riesgo se han asociado con su desarrollo. ⁽⁵⁶⁾

Sitios de mayor incidencia

- Paladar blando.
- Amígdalas palatinas y linguales.
- Base de la lengua.
- Pared faríngea posterior y pilares.

La tasa de incidencia predomina en el sexo masculino; en esta localización, las neoplasias suelen pasar desapercibidas durante largos períodos. ^(13, 40, 41)

Características clínicas asociadas a VPH

Lesión pequeña de aspecto frustrado (defecto epitelial mínimo, neovascularización). Los nódulos metastásicos pueden mostrar un aspecto quístico, lo que podría llevar a un diagnóstico erróneo de quiste branquial, dermoide o epidermoide; por lo general, el tumor primario es más pequeño, o no es detectable ya que puede encontrarse reducido en comparación con la masa del cuello; en algunos casos, el tumor se presenta como una masa en el cuello sin tumor primario evidente y se denomina carcinoma de primario desconocido. A mayor sea el tamaño del tumor suele ser mayor la proporción de casos con metástasis cervicales y a distancia. ^(17, 33, 56, 57, 58,)

Cuadros clínicos principales no asociadas a VPH

- **Masa laterocervical indolora:** masa indurada (lesión tisular) o por el contrario renitente (lesión quística), con leve o ausencia de dolor faríngeo. (Ver figura No. 75).

- **Síndrome faríngeo doloroso:** dolor faríngeo (asociado a una amigdalitis persistente unilateral por el paciente), odinofagia, otalgia refleja homolateral y disfagia en tumores voluminosos. ⁽⁷⁾

Figura No. 75. Carcinoma orofaríngeo de células escamosas relacionado con VPH



Fuente: Rodrigues LBV, Prado RAC, Brandao TB, Epstein JB, Vargas PA, Lopes MA, et al. State of the science concepts of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Oral Surg Oral Medi Oral Path Oral Rad* [Internet]. 2022 [Citado el 10 marzo 2022]; 134 (2): 190 – 205.

Diagnóstico histopatológico

El epitelio de las criptas amigdalinas está compuesto por una capa muy fina de queratina a diferencia de otras mucosas en la cavidad oral, con posibles discontinuidades, que exponen la membrana basal y puede facilitar la entrada viral.

El cáncer orofaríngeo inducido por los VPH oncógenos se originan en el epitelio reticulado del fondo de las criptas amigdalinas; tiene frecuentemente aspecto poco diferenciado, no queratinizantes, características citológicas basaloides con tendencia a formar grandes nidos y lóbulos de células tumorales rodeadas por un estroma linfoide con exocitosis, altas tasas de mitosis y, a menudo, necrosis central; las células suelen tener forma ovoide o fusiforme con contornos celulares indistintos; presentan núcleos hipercromáticos sin nucleolos prominentes. El epitelio reticular en condiciones normales presenta disrupción de la membrana basal por lo que el termino carcinoma in situ no es aplicable. ^(7, 56)

Tratamiento

En la actualidad, los pacientes que presentan un cáncer de la orofaringe VPH positivo se tratan de forma similar a sus homólogos VPH-negativos a pesar de que tienen diferencias pronósticas significativas. Se tiene la idea de que los cánceres inducidos por VPH se encuentran sobretatados; en particular, en los tratamientos radioterapéuticos/quimioterapéuticos, excediendo la dosis necesaria. ⁽¹⁷⁾

Clasificación de cáncer y estadios

Las etapas del cáncer se determinan cuando la enfermedad es diagnosticada, antes de que el tratamiento sea iniciado; en ocasiones, la etapa vuelve a ser clasificada después de haber concluido el tratamiento.

Estadificación clínica

Es una estimación de la extensión del cáncer con base en resultados de exámenes médicos, estudios por imágenes, sanguíneos y biopsias dependiendo el tipo cáncer; es a menudo una parte importante para decidir la mejor opción de tratamiento y pronóstico.

Estadificación patológica

Se fundamenta en los resultados de los exámenes y pruebas que son hechas antes de la cirugía, así como la información que se obtiene durante la cirugía; la información que se obtiene es más precisa ayudando a determinar tratamientos necesarios y pronóstico.

El sistema de estadificación más reciente y que se emplea con más frecuencia para el cáncer de cavidad oral y de orofaringe es el sistema **TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)**, en vigor desde enero del 2018 que se basa en:

- **(T):** La extensión del tumor primario y hacia cuáles tejidos, de la cavidad oral o de la orofaringe se ha propagado.
- **(N):** Propagación a los nódulos linfáticos adyacentes
- **(M):** Metástasis a sitios distantes

Este sistema usa la etapa patológica y si no es posible realizar una cirugía de inmediato o en absoluto, en su lugar, se le asignará una etapa clínica. Los cánceres de orofaringe

que contienen ADN del VPH (llamado p16 positivo) suelen tener un mejor pronóstico que los que no contienen, por lo tanto, se usan diferentes sistemas de estadificación que se detallaran en las siguientes tablas. ^(59, 60) (Ver tabla No. 5, 6 y 7).

Tabla No. 5. Sistema de estadificación para VPH negativo.

CÁNCERES DE LABIO, CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE P16 NEGATIVO		
Etapa AJCC	Agrupación por etapas	Descripción
0	Tis	Carcinoma in situ.
	N0	Sin propagación.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
I	T1	≤2cm. Sin crecimiento en tejidos cercanos.
	N0	Sin propagación.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
II	T2	>2cm. - < 4cm. Sin crecimiento en tejidos cercanos.
	N0	Sin propagación.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
0		
	T1, T2, T3	Cualquier tamaño y posible crecimiento en la orofaringe.
	N1	1 mismo lado del tumor primario. Sin propagación fuera y ≤3cm
	M0	No se ha propagado a sitios distantes.
IVA	T4a	Cualquier tamaño y crecimiento en estructuras cercanas del labio, cavidad oral y orofaringe.
	N0	Sin propagación.
	N1	1 Mismo lado del tumor primario, sin crecimiento fuera. ≤ 3cm
	M0	Sin propagación a sitios distantes.

Fuente: American cancer society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [Internet] 2018 [Citado]. [Fecha de acceso 15 mayo 2022].

Tabla No. 6. Sistema de estadificación para VPH negativo.

O		
	T1, T2, T3 o T4a	Cualquier tamaño y posible crecimiento en estructuras cercanas. Se ha propagado a uno de los siguientes sitios:
	N2 -N2a	1 sobre el mismo lado del tumor primario, sin crecimiento fuera y ≤ 6 cm.
	N2b	>1 Mismo lado del tumor primario, sin crecimiento afuera de ninguno y ≤ 6 cm.
	N2c	≥ 1 lado opuesto al tumor primario o en ambos lados del cuello, sin crecimiento afuera de ninguno y ≤ 6 cm.
	M0	Sin propagación a sitios distantes
IVB	Cualquier T	Cualquier tamaño y posible crecimiento en estructuras cercanas. Se ha propagado a uno de los siguientes sitios.
	N3 - N3a	1 y >6 cm. sin crecimiento fuera.
	N3b	1 y >3cm. con crecimiento fuera.
	N3b	>1 mismo lado o ambos con crecimiento fuera.
	N3b	1 en el lado opuesto y ≤ 3 cm. con crecimiento fuera.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
O		
	T4b	Cualquier tamaño y crecimiento en estructuras como base del cráneo u otros huesos cercanos o rodea la carotida.
	Cualquier N	Nula o posible propagación
	M0	No se ha propagado a sitios distantes
IVC	Cualquier T	Cualquier tamaño y crecimiento en tejidos blandos o estructuras cercanas.
	Cualquier N	Nula o posible propagación.
	M1	Se ha propagado a órganos distantes como los pulmones.

Fuente: American cancer society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [Internet] 2018 [Citado]. [Fecha de acceso 15 mayo 2022].

Tabla No. 1. Sistema de estadificación para VPH positivo.

CÁNCER DE OROFARINGE P16 POSITIVO		
Etapas AJCC	Agrupación por etapas	Descripción
I	T0, T1, T2	<4 cm.
	N0	Sin propagación.
	N1	≥ 1 Mismo lado del tumor primario <6 cm.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
II	T0, T1 o T2	<4 cm.
	N2	≥1 Lado opuesto o en ambos lados del tumor primario <6 cm.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
	O	
	T3	>4 cm o crece en la epiglotis
	T4	Crece en la laringe, músculo de la lengua, huesos (placa pterigoidea media, paladar duro y mandíbula)
	N0	Sin propagación.
N1	≥1 Mismo lado que el tumor primario <6 cm.	
M0	Sin propagación a sitios distantes.	
III	T3	>4 cm o crece en la epiglotis
	T4	Crece en la laringe, músculo de la lengua, huesos (pterigoidea media, paladar duro o la mandíbula)
	N2	≥1 Lado opuesto al cáncer primario o en ambos lados del cuello <6 cm.
	M0	Sin propagación a sitios distantes.
IV	Cualquier T	Cualquier tamaño y crecimiento en estructuras cercanas
	Cualquier N	Nula o posible propagación adyacentes
	M1	Propagación a sitios distantes (pulmones o huesos)

Fuente: American cancer society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [Internet] 2018 [Citado]. [Fecha de acceso 15 mayo 2022].

Epidemiología

Cáncer mundial

Según el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) el producto de los casos de cáncer en cavidad oral y orofaringe se encuentran en el lugar decimoquinto en incidencia con 476,125 casos, una mortalidad de 225,900 y prevalencia de 1,217,791 casos a nivel mundial para ambos sexos y en todas las edades. ⁽⁶¹⁾ (Ver figura No. 76).

Figura No. 76. Incidencia, mortalidad y prevalencia por sitios de cáncer en el mundo.

World										
Source: Globocan										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	2 261 419	1	11.7	5.20	684 996	4	6.9	1.49	7 790 717	201.58
Lung	2 206 771	2	11.4	2.74	1 796 144	1	18.0	2.18	2 604 791	33.42
Prostate	1 414 259	3	7.3	3.86	375 304	8	3.8	0.63	4 956 901	126.13
Colon	1 148 515	4	6.0	1.30	576 858	5	5.8	0.55	3 045 225	39.07
Stomach	1 089 103	5	5.6	1.31	768 793	3	7.7	0.90	1 805 968	23.17
Liver	905 677	6	4.7	1.11	830 180	2	8.3	1.01	994 539	12.76
Rectum	732 210	7	3.8	0.91	339 022	10	3.4	0.37	2 066 732	26.51
Cervix uteri	604 127	8	3.1	1.39	341 831	9	3.4	0.82	1 495 211	38.69
Oesophagus	604 100	9	3.1	0.78	544 076	6	5.5	0.68	666 388	8.55
Thyroid	586 202	10	3.0	0.68	43 646	25	0.44	0.05	1 984 927	25.46
Bladder	573 278	11	3.0	0.64	212 536	14	2.1	0.18	1 720 625	22.07
Non-Hodgkin lymphoma	544 352	12	2.8	0.62	259 793	12	2.6	0.27	1 544 488	19.81
Pancreas	495 773	13	2.6	0.55	466 003	7	4.7	0.51	379 958	4.87
Leukaemia	474 519	14	2.5	0.50	311 594	11	3.1	0.32	1 340 506	17.20
Kidney	431 288	15	2.2	0.52	179 368	16	1.8	0.20	1 207 547	15.49
Corpus uteri	417 367	16	2.2	1.05	97 370	20	0.98	0.22	1 415 213	36.62
Lip, oral cavity	377 713	17	2.0	0.46	177 757	17	1.8	0.22	959 248	12.31
Melanoma of skin	324 635	18	1.7	0.37	57 043	23	0.57	0.06	1 092 818	14.02
Ovary	313 959	19	1.6	0.73	207 252	15	2.1	0.49	823 315	21.30
Brain, central nervous system	308 102	20	1.6	0.35	251 329	13	2.5	0.30	837 152	10.74
Larynx	184 615	21	0.96	0.25	99 840	19	1.0	0.13	518 380	6.65
Multiple myeloma	176 404	22	0.91	0.21	117 077	18	1.2	0.13	450 579	5.78
Nasopharynx	133 354	23	0.69	0.16	80 008	22	0.80	0.10	382 507	4.91
Gallbladder	115 949	24	0.60	0.13	84 695	21	0.85	0.09	137 466	1.76
Oropharynx	98 412	25	0.51	0.13	48 143	24	0.48	0.06	258 543	3.32
Hypopharynx	84 254	26	0.44	0.11	38 599	26	0.39	0.05	132 717	1.70
Hodgkin lymphoma	83 087	27	0.43	0.09	23 376	28	0.23	0.02	281 112	3.61
Testis	74 458	28	0.39	0.14	9 334	34	0.09	0.02	296 686	7.55
Salivary glands	53 583	29	0.28	0.06	22 778	29	0.23	0.03	160 292	2.06
Anus	50 865	30	0.26	0.06	19 293	30	0.19	0.02	141 378	1.81
Vulva	45 240	31	0.23	0.09	17 427	31	0.18	0.03	135 892	3.52
Penis	36 068	32	0.19	0.09	13 211	33	0.13	0.03	102 157	2.60
Kaposi sarcoma	34 270	33	0.18	0.03	15 086	32	0.15	0.01	82 033	1.05
Mesothelioma	30 870	34	0.16	0.03	26 278	27	0.26	0.03	37 047	0.48
Vagina	17 908	35	0.09	0.04	7 995	35	0.08	0.02	44 613	1.15
All cancer sites	19 292 789	-	-	20.44	9 958 133	-	-	10.65	50 550 287	648.5

Fuente: International agency for research on cancer. Cancer today. [Internet] 2020 [Fecha de acceso 25 enero 2023].

Cáncer en México

Las cifras estimadas de los sitios de cáncer en México con mayor incidencia, mortalidad y prevalencia para el año 2020 según el GLOBOCAN son de 195,499 casos, correspondiendo para ambos sexos y todas las edades; el sitio con mayor número de casos corresponde al cáncer de mama; en la siguiente tabla se encuentran en orden de mayor a menor número de casos por sitio. ⁽⁶¹⁾ (Ver figura No. 77).

Figura No. 77. Incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer por sitio en México.

Mexico										
Source: Globocan										
GCO										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	150.75
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	143.76
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	28.77
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	21.39
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	38.00
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	9.84
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	6.37
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	6.21
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	16.51
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	15.12
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	12.13
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	25.32
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	3.11
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	20.54
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	7.36
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	7.03
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	18.61
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	6.83
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	4.59
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	5.74
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	4.68
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	3.14
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	1.04
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	1.19
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	2.32
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	3.32
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	1.37
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	1.45
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	2.35
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0.36
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0.62
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0.64
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0.93
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0.43
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0.16
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	411.5

Fuente: International agency for research on cancer. Cancer today. [Internet] 2020 [Fecha de acceso 25 enero 2023].

Cáncer de cabeza y cuello

Según el GLOBOCAN la incidencia de los cánceres de cabeza y cuello (CCC) ocupa el décimo quinto lugar en neoplasias más frecuentes en México, representando aproximadamente el 2% de todas las neoplasias y siendo responsable del 1-2% de las muertes por cáncer en el país. En México es el doceavo cáncer más frecuente en hombres y decimoquinta en mujeres con una incidencia de 5.42/100 000 habitantes y 3,478 nuevos casos diagnosticados en 2020 (Ver figura No. 78). ⁽⁶¹⁾ La edad media de diagnóstico es de 60 años, siendo más baja en tumores de nasofaringe y glándulas salivales. Se está observando una tendencia a un diagnóstico a edades más tempranas, secundario al aumento de la infección por el VPH. ^(46, 47)

Las principales causas de todos los cánceres de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol; estas exposiciones representan el desarrollo de aproximadamente el 80% de los cánceres a nivel mundial, con algunas variaciones de subsitio (65% para cavidad oral, 86% para laringe). ⁽⁴⁵⁾

Figura No. 78. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en cabeza y cuello en México.

Mexico											
Source: Globocan											
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site											
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)		
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)	
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	150.75	
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	143.76	
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	28.77	
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	21.39	
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	38.00	
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	9.84	
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	6.37	
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	6.21	
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	16.51	
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	15.12	
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	12.13	
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	25.32	
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	3.11	
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	20.54	
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	7.36	
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	7.03	
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	18.61	
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	6.83	
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	4.59	
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	5.74	
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	4.68	
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	3.14	
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	1.04	
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	1.19	
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	2.32	
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	3.32	
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	1.37	
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	1.45	
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	2.35	
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0.36	
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0.62	
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0.64	
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0.93	
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0.43	
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0.16	
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	411.5	

Fuente: International agency for research on cancer. Cancer today. [Internet] 2020 [Fecha de acceso 25 enero 2023]

Cáncer de cavidad oral y labio

Según el GLOBOCAN en México el cáncer de cavidad oral y labio ocupa el lugar número 22 de todos los cánceres con una incidencia de 1500 casos correspondiendo a ambos sexos y edades; una prevalencia de 4,052 casos y una mortalidad de 586.

Cáncer de orofaringe

Según el GLOBOCAN en México el cáncer de orofaringe ocupa el lugar número 31 en incidencia con 328 casos correspondiendo a ambos sexos y edades; una prevalencia de 805 casos y una mortalidad de 212 (Ver figura No. 79). ⁽⁶¹⁾

Cáncer asociado a VPH

Actualmente el VPH es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo; reconocido en la patogénesis de cáncer anogenital y del tracto orofaríngeo, con una prevalencia en hombres y mujeres de 43 y 17.5% respectivamente. El VPH tipo 16 es el genotipo más prevalente encontrado en el 87% de COCE inducidos por VPH y una de las causas más importantes para cáncer de orofaringe, seguido por los tipos 18 y 33; el sexo oral es la forma de transmisión más sugerida para la infección oral. ^(56, 62, 63)

Figura No. 79. Incidencia, mortalidad y prevalencia en cavidad oral, labio y orofaringe en México.

Mexico										
Source: Globocan										
GCO										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	150.75
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	143.76
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	28.77
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	21.39
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	38.00
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	9.84
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	6.37
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	6.21
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	16.51
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	15.12
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	12.13
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	25.32
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	3.11
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	20.54
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	7.36
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	7.03
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	18.61
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	6.83
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	4.59
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	5.74
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	4.68
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	3.14
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	1.04
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	1.19
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	2.32
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	3.32
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	1.37
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	1.45
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	2.35
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0.36
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0.62
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0.64
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0.93
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0.43
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0.16
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	411.5

Fuente: International agency for research on cancer. Cancer today. [Internet] 2020 [Fecha de acceso 25 enero 2023].

Pronóstico

Definir el estatus del VPH, estadio del tumor, tabaquismo y alcoholismo crónico son factores que influirán significativamente en el pronóstico de la neoplasia.

Paciente con tumores VPH-positivos suelen presentar una mejor respuesta a la quimioterapia y/o a la radioterapia, con una reducción del riesgo de muerte de aproximadamente el 60% y una tasa de supervivencia absoluta a los 5 años un 30% mayor; entre las posibles razones biológicas del pronóstico favorable se encuentran la falta de cancerización del campo; este término se acuñó por primera vez en 1953 se refiere a la distribución de la carcinogénesis a lo largo de extensas áreas del tracto aerodigestivo superior, secundario a la exposición continua a carcinógenos. (7, 17, 47)

El pronóstico de los factores histopatológicos incluye la localización, ya que los tumores en la región posterior de la cavidad oral están asociados con una alta incidencia de metástasis nodular linfática, el tamaño del tumor, invasión linfovascular, perineural y compromiso óseo. (7, 17)

Auxiliares de diagnóstico

La mayoría de los protocolos clínicos actuales, están diseñados para tejidos tumorales extirpados y obtenidos en el momento de la biopsia quirúrgica o resección.

Pruebas de laboratorio para la determinación de VPH

Las técnicas empleadas para determinar VPH y la relación con cánceres de cabeza y cuello son controvertidas, debido a las variaciones en los métodos disponibles.

Los métodos comunes para la detección que se utilizan actualmente son:

- Reacción en cadena de polimerasa (PCR).
- Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real a la inversa (RT-qPCR)
- Inmunohistoquímica (IHQ).
- Hibridación in situ (HIS). (64)

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

Técnica de laboratorio sensible que permite la producción (amplificación) rápida de millones a miles de millones de un segmento específico de ADN. ⁽⁶⁵⁾ Consiste en el análisis del ADN viral con el uso de cebadores (fragmentos cortos sintéticos de ADN) utilizadas, es posible identificar un único (cebadores específicos) o varios genotipos simultáneamente (cebadores denominados «consenso», dirigidos a una región común de distintos VPH).

Las técnicas de PCR permiten medir cantidad de virus en una muestra; se puede realizar a partir de tejido fijado en formol e incluido en parafina, sin extracción previa del ADN; su principal inconveniente deriva precisamente de su gran sensibilidad, ya que cualquier contaminación, al amplificarse da lugar a falsos positivos. ^(14, 37)

Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR)

Variante de la PCR que emplea una enzima llamada retrotranscriptasa que convierte un trozo específico de ARN en un trozo de ADN compatible; consiste en el análisis de la expresión de los oncogenes VPH E6 y E7. ⁽⁶⁶⁾ Es el estándar de oro por su alta sensibilidad y especificidad para la determinación de un carcinoma, probablemente causado por un VPH de alto riesgo; sin embargo, este método requiere la congelación del tejido (técnicamente demandante y costosa). ^(14, 17, 37)

Inmunohistoquímica (IHQ)

Técnica de inmunotinción sensible para la determinación de la expresión de la proteína p16 por VPH de alto riesgo transcripcionalmente activo; ⁽³⁷⁾ utiliza infinidad de biomarcadores moleculares capaces de detectar procesos benignos y malignos en diversas muestras histológicas. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Tiene una disponibilidad amplia debido a que el tejido es incluido en parafina y fijado con formalina.

La base molecular de la sobreexpresión de p16, ocurre en respuesta al ciclo celular irregular inactivo resultante de la inactivación de pRB, con el factor de transcripción E2F

en la presencia del oncogén HPV E7; también en el caso de nódulos linfáticos cervicales con carcinoma metastásico de origen desconocido. Algunos estudios sugieren que la inmunoreactividad de p16 podría ser útil en la dirección de la búsqueda del tumor primario para la orofaringe. ^(17, 68, 70)

Hibridación in situ (HIS)

Es una técnica específica para localizar la presencia o ausencia de secuencias de ADN o ARN de interés, en células o sitios cromosómicos específicos. ⁽⁷¹⁾ En esta técnica, la muestra biológica que consiste en cortes de tejido, células o cromosomas de un individuo se fija a un portaobjetos de vidrio y luego se expone a una sonda, que es una pequeña secuencia de ADN de una sola hebra marcado con un tinte químico o fluorescente y proporciona evidencia directa de la actividad transcripcional del VPH. ^(67, 71-73)

La HIS detecta directamente la integración del ADN viral al ADN celular; sin embargo, presenta una sensibilidad más baja ya que no detecta todos los VPH oncogénicos, debido que depende de las sondas virales utilizadas; ⁽⁵⁷⁾ el ADN se visualiza directamente mediante microscopía óptica en las células tumorales, carece de sensibilidad y conlleva un riesgo no despreciable de falsos negativo. ^(14, 37, 67)

Estudios de imagen

La estadificación preoperatoria estándar consiste en el examen clínico y estudios imagenológicos no invasivos, incluida la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) para detectar metástasis loco regional y para determinar la extensión del tumor primario e infiltración en estructuras adyacentes. ⁽⁷⁴⁾

Resonancia Magnética

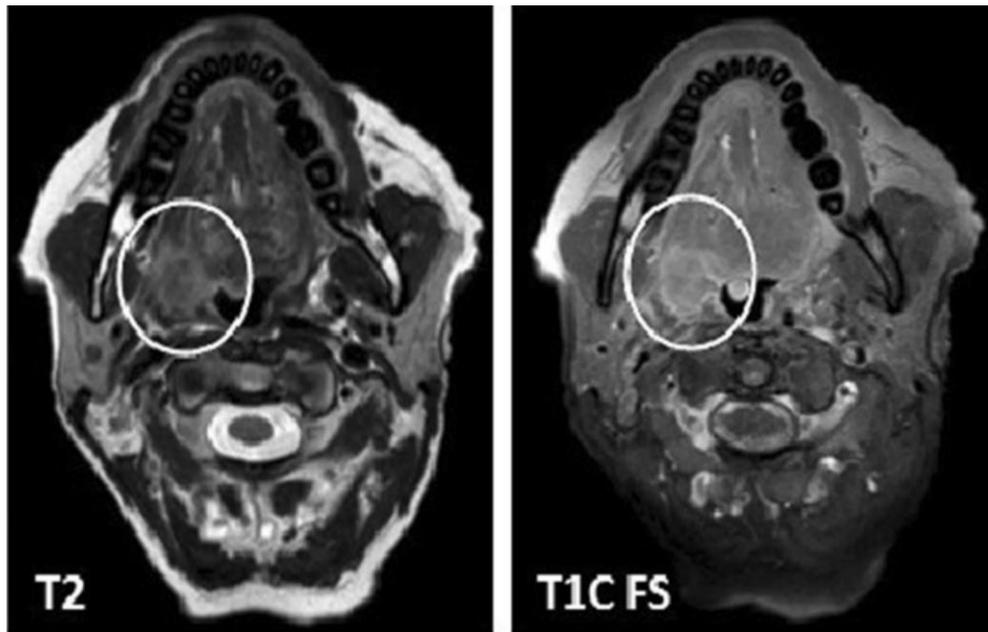
Técnica de obtención de imágenes con información morfológica y funcional con alta resolución y detalle anatómico y de los tejidos blandos del cuerpo, utilizando ondas de radio o imanes potentes en lugar de rayos x. ^(75, 76)

Aplicaciones

Los gradientes de contraste permiten una diferenciación anatómica óptima de lo normal versus aquella que presenta cambios morfológicos, proporcionando una perspectiva inmediata de la reconstrucción del relieve en la anatomía, ⁽⁷⁷⁾ permitiendo descubrir e identificar signos de propagación, localización y el tipo de neoplasia en el organismo, tamaño del tumor, planificación de tratamientos contra el cáncer (cirugía o radioterapia) y evaluación del progreso del tratamiento. ^(78, 79)

La RM es muy útil en tumores de difícil acceso, como los ubicados en la base de lengua, piso de boca posterior, región tonsilar o pared faríngea posterior, así como tumores avanzados, debido al mejor contraste del tumor con los tejidos blandos circundantes y a la presencia de menos artefactos por materiales dentales. ^(80, 81) (Ver figura No. 80)

Figura No. 80. Respuesta tumoral confirmada en difusión en el triángulo retromolar.



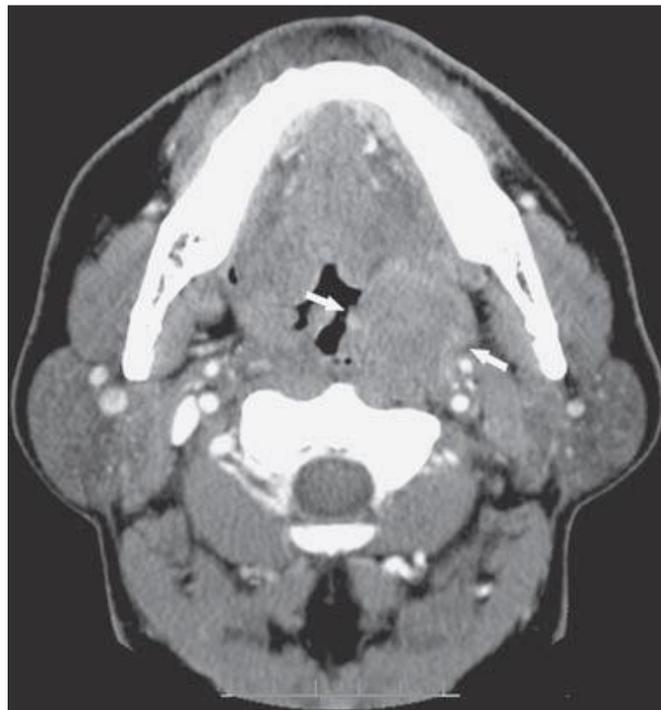
Fuente: Nooij RP, Hof JJ, Van LPJ, Van HA. Functional MRI for treatment evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a review of the literature from a radiologist perspective. *curr radiol rep.* [Internet]. 2018 [Citado el 10 enero 2023]; 6 (2): 10 – 15.

Tomografía computarizada con medio de contraste.

La tomografía computarizada (TC) de macizo facial y cuello con medio de contraste está indicada en los casos con probable invasión ósea; los estudios de imagen iniciales se requieren en todos los casos, exceptuando los tumores pequeños, muy superficiales y accesibles; ⁽⁸⁰⁾ el tinte de contraste hace destacar zonas específicas dentro del cuerpo, lo que resulta en imágenes más claras; el yodo y el bario son los tintes que se usan con más frecuencia en las tomografías computarizadas. ⁽⁸²⁾ (Ver figura No. 81)

La invasión incipiente de la mandíbula se evalúa con más exactitud con TC o TC dental, en especial si el tumor primario se ubica en el piso de la boca o la encía; estos estudios también contribuyen a la evaluación del cuello y del tórax. ^(80, 83)

Figura No. 81. Imagen axial a través de la fosa amigdalal muestra una masa voluminosa, con leve realce, en la amígdala izquierda.



Fuente: Reznek R. Contemporary Issues in Cancer Imaging, a multidisciplinary Approach. United States of America. Editorial Cambridge University Press; 2008. 87.

Radiografía panorámica dentaria u ortopantomografía

La ortopantomografía obtiene en una sola película una imagen panorámica y el conjunto de las arcadas dentarias; rodeando la convexidad de los maxilares, recorre las arcadas desde una articulación temporomandibular a la otra; muestra la relación con el sistema dentario con su entorno anatómico natural y de las estructuras maxilares con la región senoorbitonasal. ⁽⁷⁷⁾

La ortopantomografía sirve para evaluar la invasión ósea en el hueso alveolar, seno maxilar y mandíbula, pero por sí sola no puede predecir la invasión tumoral, se recomienda una combinación con otros estudios de imagen. ^(77, 84) (Ver figura No. 82)

Figura No. 82. Ortopantomografía que muestra la destrucción del hueso envolviendo la rama izquierda de la mandíbula.



Fuente: Brown JS, Lewis HJ. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. Brit Jour Oral and Maxillo Surg. [Internet]. 2001 [Citado el 28 enero 2023]; 39 (6): 411 – 418.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

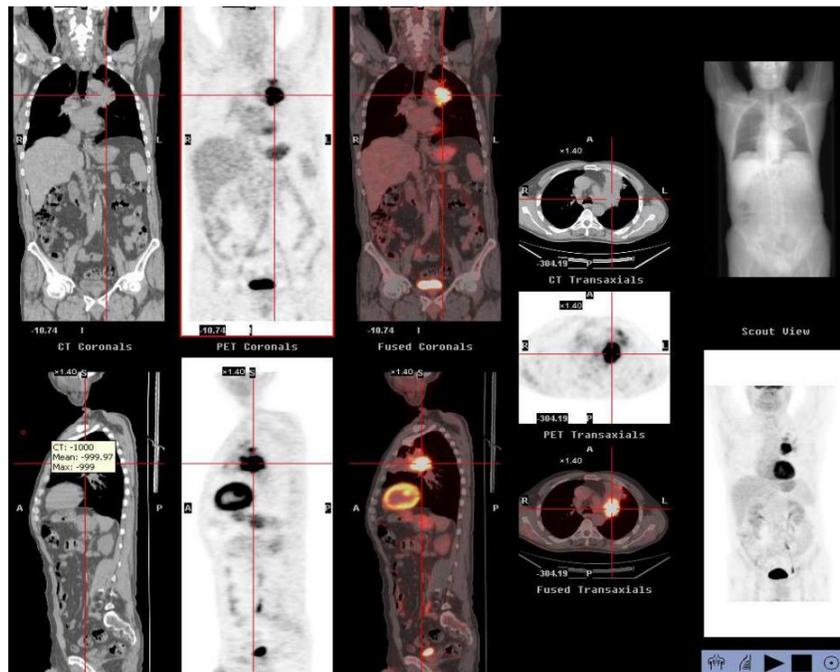
Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo con corrección radiológica (PET-TAC con F-fluorodesoxiglucosa); es una técnica de imagen tomográfica de medicina nuclear que obtiene imágenes de la distribución de un trazador en los tejidos; la imagen es generada por la detección de fotones de aniquilación tras la introducción corporal de un radionúclido que decae y emite positrones. (Ver figura No. 83)

Radiofármaco: 2-flúor-2-desoxi-D-glucosa-F (FDG).

Aplicaciones:

- Diferenciación entre lesiones benignas y malignas.
- Búsqueda de tumores primarios desconocidos, ante síndromes paraneoplásicos y metástasis.
- Estadificación de procesos oncológicos conocidos.
- Monitorización de la terapia oncológica.
- Diferenciación entre la recurrencia tumoral y los cambios tras el tratamiento, ante exploraciones complementarias indeterminadas.
- Determinar la recidiva tumoral ante elevación de marcadores tumorales.
- Selección de la localización de la región tumoral para realizar biopsia. ⁽⁸⁵⁾

Figura No. 83. Imagen de TAC, PET y fusión de ambas de un estudio de cuerpo completo con FDG.



Fuente: García GJ, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con F-fluorodesoxiglucosa. Rev Esp Med Nucl. [Internet]. 2009 [Citado el 06 mayo 2022]; 28 (2): 85 - 86.

Azul de toluidina

El azul de toluidina (ATO) es una tinción vital en medicina bucal es usada desde hace varias décadas, adaptada a partir de técnicas desarrolladas inicialmente para cuello de útero; entre ellas, algunas permiten delimitar el contorno completo de la lesión de mucosa bucal de una manera más completa que a simple vista; otras tinciones vitales se utilizan para definir cuál es la zona de mayor riesgo de transformación maligna.

La tinción vital que se realiza con cloruro de tolonio, denominado azul de toluidina (ATO), revela alteraciones citológicas de difícil visualización clínica. ⁽⁸⁶⁾ El ATO es un colorante metacromático con una gran afinidad con los ácidos, particularmente con los ácidos nucleicos (ADN y ARN); tiende a depositarse y teñir áreas con mayor proliferación celular en las que la actividad de formación de ácidos nucleicos es mayor; el ATO no se une a células cancerosas, sino a células en estado de proliferación, independientemente de que sean o no células atípicas, ya que no diferencia células benignas de células malignas; esta característica hace que la positividad de la tinción con ATO deba ser interpretada en cada caso según el contexto clínico; el empleo de tinción vital con ATO para el monitoreo de cáncer bucal presenta alta sensibilidad, pero baja especificidad debido a una gran tasa de falsos positivos por la incorrecta interpretación del contexto clínico. ⁽⁸⁷⁾

Actualmente, el ATO está recomendado como método coadyuvante en la elección del sitio de biopsia en lesiones blancas o moteadas extensas, o como método complementario de detección posibles displasias en mucosa aparentemente normal de sitios de alto riesgo de transformación maligna como la cara ventral de lengua y piso de boca en pacientes fumadores o bebedores. ⁽⁸⁸⁾

El ATO también se deposita en los lechos de las pérdidas de sustancia, donde no hay epitelio que pueda sufrir transformación maligna; esta circunstancia puede inducir una interpretación incorrecta. ⁽⁸⁷⁾

Técnica de aplicación

Materiales que utilizar

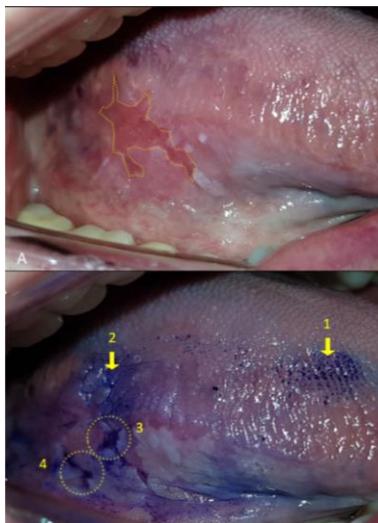
- Azul de toluidina (1 gramo).
- Ácido acético (10 cm³).
- Alcohol al 100% (4,19 cm³).
- Agua destilada (86 cm³).

Técnica

1. Aplicar en primer lugar ácido acético al 1% durante 30 segundos.
2. Aplicar azul de toluidina al 1 o 2% (según realicemos una aplicación tópica, o bien por medio de enjuagues) durante 1 minuto.
3. Volver a aplicar ácido acético al 1% durante 30 segundos.

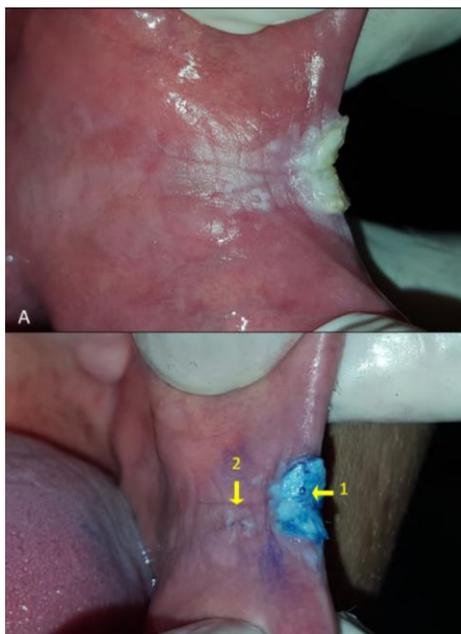
Una tinción es considerada positiva si adquiere una coloración azul oscuro, tanto si se tiñe la totalidad de la lesión como si sólo lo hace una parte de esta (Ver figura No. 84 y No. 85).⁽⁸⁹⁾

Figura No. 84. Tinción positiva en áreas 3 y 4. Diagnóstico: carcinoma in situ.



Fuente: Priemonte ED, Gilligan GM, Lazos JP, Pánico RL. Tinción con azul de toluidina en biopsias dirigida de lesiones displásicas de la mucosa bucal. Rev Asoc Odontol Argent. [Internet]. 2021 [Citado el 15 junio 2022]; 109 (1): 49 - 58.

Figura No. 85. El patrón de coloración sugiere retención del pigmento, no tinción verdadera. Diagnóstico: carcinoma.



Fuente: Priemonte ED, Gilligan GM, Lazos JP, Pánico RL. Tinción con azul de toluidina en biopsias dirigida de lesiones displásicas de la mucosa bucal. Rev Asoc Odontol Argent. [Internet]. 2021 [Citado el 15 junio 2022]; 109 (1): 49 - 58.

Biopsia

Es un procedimiento quirúrgico que consiste en la obtención de tejido de un organismo vivo con la finalidad de realizar su examen microscópico. ⁽⁹⁰⁾ El estudio del tejido tiene diferentes objetivos como:

- Establecer un diagnóstico definitivo de la lesión con base en su aspecto histológico.
- Establecer un pronóstico para las lesiones malignas y premalignas.
- Facilitar la prescripción de tratamientos específicos.
- Contribuir en la evaluación de la eficacia de los tratamientos.
- Formar un documento con valor médico legal. ⁽⁹¹⁾

Clasificación de biopsia

Las biopsias pueden clasificarse en diferentes criterios, otorgando así diversos tipos de biopsias de los cuales solo nos enfocaremos a las que se encuentran de acuerdo su técnica empleada, características y extensión del tejido:

- Biopsia superficial mediante raspado (Citología).
- Biopsia aspirativa por punción o punción-aspiración, con aguja fina (PAAF) o con aguja gruesa (PAAG).
- Biopsia mediante bisturí frío (incisional y escisional).
- Biopsia mediante punch o sacabocados. ⁽⁹¹⁾

Los siguientes tipos de biopsia son las más utilizados en el diagnóstico de tumores de cabeza y cuello:

Biopsia incisional

Indicada para lesiones múltiples, extensas >2 cm o con diferentes aspectos en su superficie. Se deben tomar varias muestras diferentes y deberán ir acompañadas de un informe indicando las características de la lesión y procedencia de las muestras.

Técnica

Se realiza mediante bisturí convencional.

Incisión

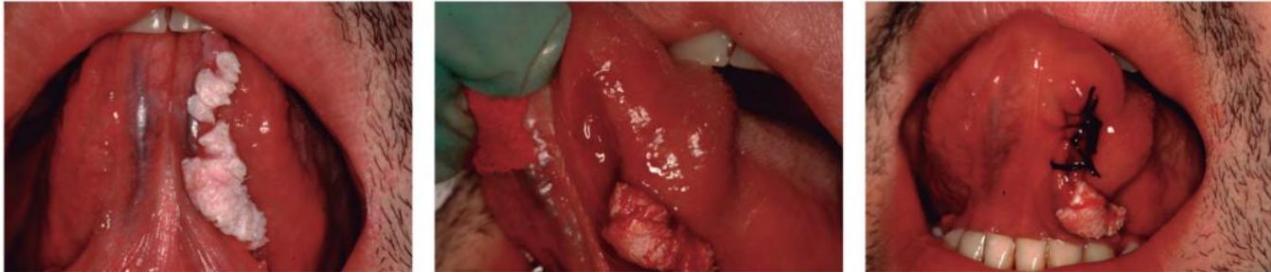
Incluir un margen de tejido sano.

Realizar dos cortes convergentes en forma de V en ambos extremos, en forma de huso o elipse, colocando el bisturí a 45° sobre la superficie epitelial.

Diseño del huso

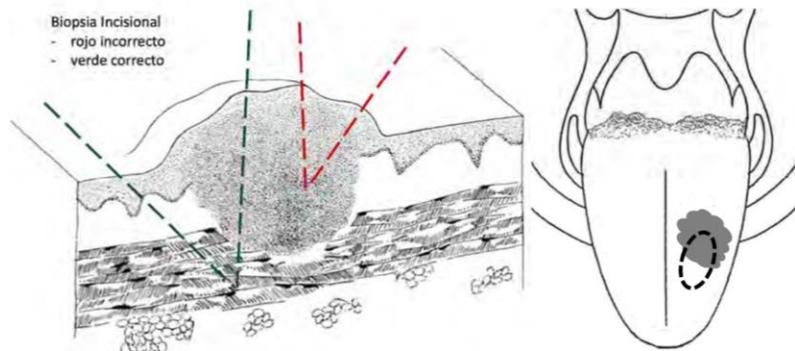
Debe incluir de 2 a 3 mm de tejido aparentemente normal, hasta abarcar una porción suficiente de tejido afectado, tanto en superficie, como en profundidad, evitar incorporar tejido necrótico o techos de ampollas. ⁽²²⁾ (Ver figura No. 86 y No. 87).

Figura No. 86. Biopsia incisional de una lesión en la cara ventral de la lengua.



Fuente: Donado M, Martínez J. Cirugía bucal, patología y técnica. 5ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2019. 63-66.

Figura No. 87. Biopsia incisional. Incisión elipsoidal en cuña.



Fuente: López P, Seoane J. Cáncer oral para dentistas. España: Editorial Fundación Dental Española; 2019. 97.

Biopsia escisional

Indicada en lesiones pequeñas (<2 cm de diámetro); tiene como objetivo el diagnóstico y tratamiento mediante la eliminación de la lesión por completo; está contraindicada en lesiones superficiales difusas o en las que su aspecto sugiere malignidad con invasión o diseminación extensa.

Técnica

Se realiza mediante bisturí convencional.

Incisión

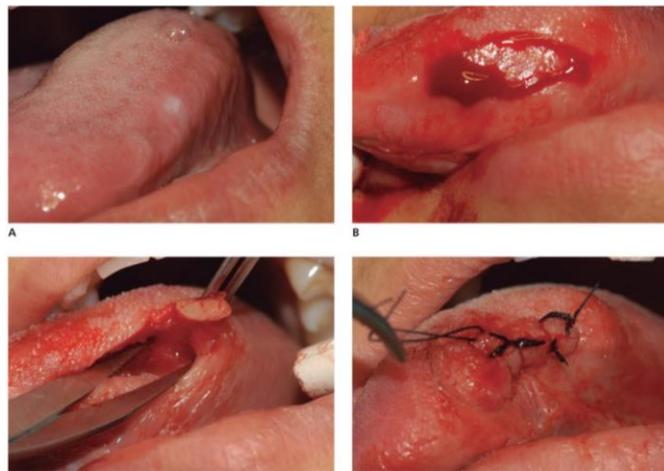
Incluir un margen de seguridad de unos milímetros, incluyendo tejido de apariencia normal; la incisión debe hacerse sobre la mucosa sana que rodea su base de inserción

(hiperplasias fibrosas, fibromas irritativos o papilomas); la profundidad de la incisión se limitará a la mucosa (2-3 mm), con una angulación aproximada de 45° hacia el centro de la lesión.

Diseño del huso:

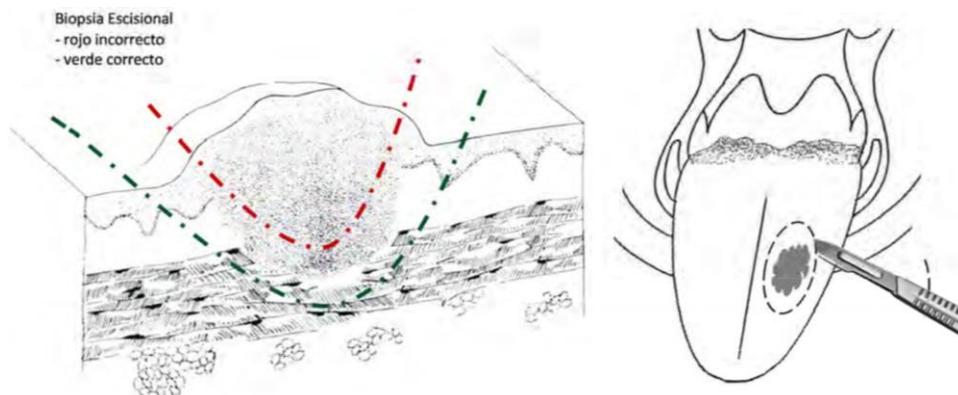
Un diseño en forma de huso permite la sutura de la herida sin complicaciones. ⁽⁹²⁾ (Ver figura No. 88 y No. 89).

Figura No. 88. Escisión mediante trazado elíptico de lesión queratósica de larga evolución.



Fuente: Donado M, Martínez J. Cirugía bucal, patología y técnica. 5ta ed. España: Elsevier; 2019. p. 63-66.

Figura No. 89. Biopsia escisional.



Fuente: López P, Seoane J. Cáncer oral para dentistas. España: Editorial Fundación Dental Española; 2019. 97.

Prevención

La vacuna contra el VPH se creó para prevenir el cáncer de cuello uterino y otros cánceres del sistema reproductivo; estas vacunas podrían tener una función preventiva en la infección por VPH de alto riesgo para prevenir los COCE y el CCEO; sin embargo, aún no se tienen datos claros sobre el impacto de este método de prevención con respecto al cáncer en las áreas mencionadas. (14, 36, 62, 93-99)

La política de salud pública en México se orienta a la prevención de cáncer cervicouterino en la fase de preexposición en niñas, mujeres adolescentes y en general en población de mujeres vulnerables. (100)

Las recomendaciones actuales incluyen un esquema de vacunación (0 y 6 meses) contra VPH a los niños y niñas entre 9 y 12 años. Así mismo se extiende hasta los 21 años en el caso de los hombres y 26 en el caso de las mujeres; la efectividad de la vacuna no es clara en pacientes que ya han iniciado su vida sexual. (97, 100,101)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de la vacuna contra el VPH en personas de hasta 45 años, pero no se recomienda para todos los adultos de 27 a 45 años; la vacuna es menos beneficiosa en este grupo de edad ya que hay más personas que se expusieron al virus.

Mujeres embarazadas. Se debe esperar hasta después del embarazo para recibir la vacuna contra el VPH; no hay indicios de que la vacunación afecte a las mujeres embarazadas ni que dañe al feto.

Hay tres vacunas que protegen contra la infección por tipos de VPH que causan enfermedades. (34, 101, 102)

Cervarix ® / Bivalente

Contiene proteínas recombinantes tipo L1 purificadas de VPH de alto riesgo oncológico 16 y 18; está disponible en viales de una o dos dosis o en jeringas precargadas a partir de los 10 años; esta vacuna enfrenta actualmente una situación de desabasto internacional.

Gardasil ® / Tetravalente

Contiene proteínas recombinantes tipo L1 purificadas de VPH de los tipos virales de alto riesgo 16 y 18 y de los de bajo riesgo 6 y 11; está disponible en viales de una dosis o en jeringas precargadas; está indicada a partir de los 10 años; a diferencia de la vacuna Bivalente, el desabasto internacional de esta vacuna ha disminuido a partir de 2021. ⁽³⁶⁾

Gardasil 9 ® / Nonavalente

Contiene proteínas recombinantes tipo L1 purificadas de VPH de alto riesgo más frecuentemente asociados a cáncer cervicouterino 16 y 18, de otros de alto riesgo de menor prevalencia (31, 33, 45, 52 y 58) y de los virus de bajo riesgo VPH 6 y 11; está disponible en viales de una dosis o en jeringas precargadas; esta vacuna no está indicada por ahora para su uso en el programa oficial de vacunación en México. ^(100, 101)

Las personas que reciben la serie de vacunas a los 15 años o que tienen afecciones que debilitan el sistema inmunitario necesitan tres dosis para estar completamente protegidas; no se ha establecido un tiempo de duración de la inmunidad conferida por la vacunación. ^(69, 101)

Uso de preservativos

El cáncer de orofaringe relacionado a VPH debe ser considerado al igual el cáncer cervicouterino y algunos tipos de cáncer anogenital, una enfermedad de transmisión sexual; el principal factor de riesgo se incrementa con el número de parejas sexuales, el tipo de relación sexual y el no uso de preservativos; por lo tanto, es susceptible de prevenir en la medida que se mitiguen estos condicionantes. ⁽⁹⁷⁾

Diagnóstico precoz

Autoexploración

La cavidad oral permite un acceso fácil a la visión directa de las lesiones, tanto por profesionales de la salud como por parte de los pacientes, a pesar de esto, el principal porcentaje de tumores diagnosticados corresponden a estadios avanzados; la sobrevida asociada a los diferentes tumores guarda estricta relación con el estadio clínico que éstos presentan; debido a esto, la detección temprana por parte de los clínicos y de conocimiento de autoexamen oral por los pacientes son las principales herramientas en el diagnóstico temprano del cáncer oral. ⁽¹⁰²⁾

La Secretaria de Salud de México realizó un protocolo para fomentar a los pacientes a que realicen un autoexamen de la cavidad bucal. ⁽¹⁰³⁾ (Ver figura No. 91 y No. 92).

Figura No. 90. Protocolo de autoexamen de la cavidad oral.



La prevención es la clave para conservar su salud y la de su familia.

Esquema básico de prevención en Salud Bucal

- Detección de placa bacteriana.
- Instrucción de técnica de cepillado.
- Instrucción del uso de hilo dental.
- Profilaxis (limpieza dental)
- Revisión de higiene de prótesis dentales.
- Pláticas sobre salud bucal.
- Revisión de tejidos bucales.

Acuda al dentista si nota alguno de estos signos al realizar los siete pasos que se muestran:

- La encía roja, inflamada o sensible.
- Parte de la raíz de los dientes puede estar expuesta o los dientes pueden aparentar estar más largos.
- La presencia de pus entre los dientes y la encía (cuando se hace presión sobre la encía).
- Mal aliento o mal sabor de boca.
- Dientes permanentes que se pierdan o se separan entre ellos.
- Manchas blancas o rojas en la encía.
- La presencia de una bolita o protuberancia.
- Cambios en el ajuste de las dentaduras parciales o prótesis.

Acude a visitar al dentista cada seis meses aunque no tengas ninguna molestia.

Autoexamen

Siete pasos para realizar autoexamen en la detección de cáncer bucal

Este programa es público ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa.

Teléfonos: 01 (55) 2614 6451 y 01 (55) 2614 6442
www.salud.gob.mx

SALUD SECRETARÍA DE SALUD

Fuente: Gobierno de México. Autoexamen Siete pasos para realizar autoexamen en la detección de cáncer bucal. [Internet] 2015 [Citado]. [Fecha de acceso 04 enero 2023].

Figura No. 91. Protocolo de autoexamen de la cavidad oral.



Fuente: Gobierno de México. Autoexamen Siete pasos para realizar autoexamen en la detección de cáncer bucal. [Internet] 2015 [Citado]. [Fecha de acceso 04 enero 2023].

Planteamiento del problema

El carcinoma de células escamosas es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral y orofaringe; diversos estudios epidemiológicos muestran datos sobre la relación del cáncer con respecto al virus del papiloma humano, y el aumento de incidencia de cáncer con este factor etiológico, su mortalidad y pronóstico. ⁽⁶¹⁾ Considerando todos los carcinomas de cabeza y cuello aproximadamente el 25% son tumores VPH positivos. ⁽³⁸⁾

Según el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en Sudamérica el virus del papiloma humano representa el 43% de los casos de cáncer asociado a algún agente infeccioso, ocupando el primer lugar con 48, 000 casos en el año de 2018; en mujeres, la mayoría de los tumores asociados a VPH corresponden al área ginecológica, sin embargo, en hombres, los carcinomas de cabeza y cuello VPH-positivos corresponden del 43 - 50%, y un 17.5% en mujeres. ^(38, 61)

Según la International Agency for Research on Cancer (IARC) en México:

El cáncer de cavidad oral y labio ocupa el lugar número 22 en incidencia con 1500 casos correspondiendo a ambos sexos y edades; una prevalencia de 4,052 casos y una mortalidad de 586; de los cuales el 24% son VPH positivos.

El cáncer de orofaringe ocupa el lugar número 31 en incidencia con 328 casos correspondiendo a ambos sexos y edades; una prevalencia de 805 casos y una mortalidad de 212. ⁽⁶¹⁾ Los carcinomas VPH positivos en esta región constituyen aproximadamente el 46% de orofaringe. ⁽³⁸⁾

Actualmente el VPH es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo; esta descrito que más de la mitad de las mujeres y de los hombres con vida sexual activa están infectados con el VPH, debido a la facilidad de transmisión y las prácticas de riesgo cada vez más elevadas en la población joven.

Por esta razón decidimos realizar una revisión bibliográfica enfocada a la cavidad oral y orofaringe, con el fin de entender el proceso neoplásico ocasionado a partir del contagio

del VPH, debido a que, en la exploración intraoral, es el cirujano dentista quien tiene la posibilidad de detectar de manera oportuna alteraciones relacionadas a este virus y proporcionar un diagnóstico oportuno.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cómo se asocia el cáncer de células escamosas al virus del papiloma humano en cavidad oral y orofaringe, revisión bibliográfica, 2022?

Objetivos

General

Describir la asociación entre el cáncer de células escamosas y el virus del papiloma humano en cavidad oral y orofaringe, a través de una revisión bibliográfica, 2022.

Específicos

1. Describir el desarrollo del cáncer asociado a virus del papiloma humano, así como sus manifestaciones clínicas en cavidad oral y orofaringe.
2. Describir las manifestaciones clínicas orales del virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.
3. Reportar los auxiliares de diagnóstico para el cáncer de células escamosas asociado a virus del papiloma humano, en cavidad oral y orofaringe.
4. Describir el tratamiento para el cáncer de células escamosas asociado a virus del papiloma humano en cavidad oral y orofaringe.

Material y método

Tipo de estudio

Revisión bibliográfica, descriptivo.

Técnica

Se llevo a cabo una revisión bibliográfica sistematizada sobre “cáncer asociado a VPH en cavidad oral y en orofaringe” en libros de “Anatomía de cabeza y cuello”, “Histología bucodental”, “Microbiología”, “Patología”, “Imagenología”, “Cirugía” y “Oncología”, páginas web como GLOBOCAN, CDC, WHO, NIH, ICTV, ACS, guías de la secretaria de salud en México, tesis y artículos científicos en las siguientes bases de datos de la biblioteca digital UNAM: Science direct, PubMed, Redalyc, SciELO, Medigraphic.

Se utilizaron palabras clave en español e inglés como: oral carcinoma, oropharyngeal squamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma related to HPV, carcinoma de células escamosas en cavidad oral, cáncer de cabeza y cuello, virus del papiloma humano en cavidad oral, cáncer de orofaringe, cáncer de orofaringe asociado a VPH, lesiones premalignas en cavidad oral, bases moleculares del cáncer.

Selección de información.

Para llevar a cabo la selección de información se revisaron y analizaron los capítulos de los libros, páginas web y artículos que cumplieran con las palabras clave, tema y objetivo principal de la tesis.

Se continuó con la búsqueda de la información durante el transcurso de la investigación ya que pudieron surgir nuevas teorías que enriquecieran el trabajo de investigación.

(104,105)

Organización de la información.

Se reunió la información seleccionada y se dividió en nueve apartados, donde el apartado cuatro aborda el desarrollo y cohesión de la información obtenida y a su vez está dividido en trece subapartados:

- I) Anatomía e histología de la de cavidad oral.
- II) Anatomía e histología de la faringe.
- III) Proliferación celular.
- IV) Cáncer.
- V) Virus y sus generalidades.
- VI) Virus del papiloma humano.
- VII) Cáncer de cabeza y cuello.
- VIII) Cáncer oral de células escamosas.
- IX) Clasificación de cáncer y estadios.
- X) Epidemiología.
- XI) Auxiliares de diagnóstico.
- XII) Prevención.
- XIII) Diagnóstico precoz

Recursos

Humanos

Tesistas

- Carolina Rosas Rábago.
- Oscar Yered Tapia López.

Directora de Tesis

- Mónica Ivonne Sánchez Fabián.

Asesores

- Raúl Flores Díaz.
- Juan Carlos Martínez Navarrete.

Materiales

- 2 computadoras.
- Acceso a Internet.
- Procesador de texto Microsoft Word.
- Biblioteca Digital UNAM.
- Libros.
- Artículos.
- Tesis.
- Hojas de papel tamaño carta.
- Impresora.
- Bolígrafos.

Físicos

- Biblioteca de Fes Zaragoza Campus I.
- Biblioteca del INCAN.

Financieros

- La investigación fue financiada por los tesistas.

Conclusiones

1. En la actualidad la infección por el virus del papiloma humano es una enfermedad de relevancia para la población, ya que en los últimos años se ha descrito como un nuevo factor carcinogénico en la cavidad oral y orofaringe seguido del alcohol y tabaco con una mayor prevalencia en hombres.
2. A nivel mundial la frecuencia de los cánceres de la orofaringe y cavidad oral han aumentado en los últimos 20 años; así como a la aparición de cánceres inducidos por los virus del papiloma humano oncógenos, sobre todo por el tipo 16, que se encuentra en más del 90% de los casos; el cáncer en cavidad oral y orofaringe se encuentran en el lugar décimo quinto en incidencia con 476,125 casos, una mortalidad de 225,900 y prevalencia de 1,217,791 casos para ambos sexos y en todas las edades.
3. En México el cáncer de orofaringe, cavidad oral y labio ocupan el vigésimo segundo lugar de todos los cánceres con una incidencia de 1828 casos correspondiendo a ambos sexos y edades; una prevalencia de 4,857 casos y una mortalidad de 798.
4. En México, la información publicada sobre el carcinoma de células escamosas por virus del papiloma humano es escasa y se encuentra desactualizada por la ausencia de programas de vigilancia sanitaria y estudios epidemiológicos.
5. La orofaringe es el sitio de mayor prevalencia de cáncer positivo a virus del papiloma humano debido a su estructura anatómica.
6. Los tipos del alto riesgo del virus del papiloma humano poseen un tropismo por el epitelio escamoso presente en cavidad oral y orofaringe, además de una afinidad por los supresores tumorales, que al degradarlos producen la malignización celular.
7. Existen diversas pruebas de laboratorio de acuerdo con su nivel de especificidad y sensibilidad. La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa posee una alta especificidad y sensibilidad por lo tanto es considerada el estándar de oro para la detección del virus del papiloma humano implicado en la oncogénesis.
8. La estadificación clínica, guía el tratamiento del carcinoma de células escamosas.

9. El tratamiento para el carcinoma orofaríngeo de células escamosas y carcinoma de células escamosas de cavidad oral por virus del papiloma humano positivos en la actualidad se tratan de forma similar a sus homólogos virus del papiloma humano negativos a pesar de que tienen diferencias pronósticas significativas
10. Un adecuado examen de la cavidad oral por parte del Cirujano Dentista y la promoción de la autoexploración a los pacientes aumenta la posibilidad de un diagnóstico oportuno del cáncer.

Propuestas

1. En el tercer año de la Carrera de Cirujano Dentista modificar el manual de laboratorio de “Alteraciones bucales” describiendo los pasos sistemáticos para realizar una exploración de cavidad oral, con ejemplos de lo normal, variantes y patologías que se pueden encontrar, así como la descripción clínica de estos hallazgos para que el alumno sea capaz de emitir un diagnóstico de las diferentes alteraciones y realice un llenado correcto en la historia clínica y notas de evolución del paciente.
2. Que los alumnos de la Carrera de Cirujano dentista promuevan la difusión del protocolo “Autoexamen siete pasos para realizar autoexamen en la detección del cáncer bucal” de la Secretaria de Salud, en las clínicas de FES Zaragoza, para fomentar en la población la autoexploración bucal.
3. Que la Carrera de Cirujano Dentista de FES Zaragoza desarrolle un protocolo de autoexamen para fomentar la autoexploración bucal a la población que acude a las clínicas.
4. Implementar el tema de cáncer en los cuatro años de la carrera de Cirujano Dentista, enfocado al manejo odontológico del paciente oncológico y el diagnóstico precoz de los tipos de cáncer de cabeza y cuello.

Referencias bibliográficas

1. Rouviere H. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. 11ª Ed. Barcelona España: Editorial Masson Elsevier; 2005. 463 – 510.
2. Junqueira L. Histología básica Texto y atlas. 12ª Ed. Madrid España: Editorial Medica Panamericana; 2008. 280 – 309.
3. Chiego D. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. 4ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2014. 166 - 194.
4. Gómez FM, Campos MA. Histología, embriología e Ingeniería tisular bucodental. 4ª Ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2019. 91 – 127.
5. Aladin KS. Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función. 9ª Ed. New York: Editorial McGraw Hill; 2022. [Citado el 04 enero 2022]; 03. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=3137§ionid=264403364#1188729667>.
6. Putz R, Pabst R. Atlas de anatomía humana sobotta. Tomo 1 cabeza, cuello y miembros inferiores. 21ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2002. 30 - 163.
7. Mirghani H, Blanchard P. Cáncer de orofaringe. EMC – Otorrino. [Internet]. 2020 [Citado el 28 noviembre 2022]; 49 (4): 1 – 18. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(20\)44257-2](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(20)44257-2).
8. Fox IS. Fisiología humana. 14ª Ed. México: Editorial McGraw-Hill; 2017. 50-86.
9. Kumar V, Abbas A, Aster Jon. Robins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2015. 259 - 327.
10. López MM, Cardona FA. Historia del cáncer y el cáncer en la historia. Rev Med. [Internet]. 2020 [Citado el 01 mayo 2022]; 42 (4): 528 - 562. Disponible en: <https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1559/1981>.
11. World Health Organization. Cáncer. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 22 enero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

12. World Health Organization. Cáncer. [Internet] 2019 [Citado]. [Fecha de acceso 22 enero 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1.
13. Rubin R, Strayer D. Patología fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª Ed. Barcelona España: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 329 -346.
14. Gallegos HJF, Paredes HE, Flores DR, Minauro MG, Apresa GT, Hernández HDM. Virus del papiloma humano asociado a cáncer de cabeza y cuello Human papillomavirus. Cir Ciruj. [Internet]. 2007 [Citado el 29 enero 2022]; 75 (3): 151 – 155. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66275302>.
15. Miguel CPA, Niño PA, Batista MK, Miguel SPE. Factores de riesgo del cáncer bucal. Rev Cubana Estomatol. [Internet]. 2016 [Citado el 04 septiembre 2022]; 53 (3): 128 – 145. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072016000300006.
16. Husain AS. Fundamentals of pathology. 11ª Ed. Chicago. Editorial Pathoma LLC; 2021. 23 – 30.
17. Neville B, Allen C, Damm D, Chi A. Oral and maxillofacial pathology. 4ª Ed. Louis Missouri: Editorial Elsevier; 2016. 331 – 407.
18. Moasser MM. Neoplasia, fisiopatología de la enfermedad. 7ª Ed. New York: Editorial McGraw Hill; 2015 [Citado el 04 enero 2022]; 1-10. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1584§ionid=103054335#1118832774>.
19. Meza JJ, Montañó LA, Gonzáles AA. Bases moleculares del cáncer. Rev. Invest. Clín. [Internet]. 2006 [Citado el 23 febrero 2023]; 58 (1): 2564 - 8896. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762006000100008.
20. Monzón OG, Mora PE, Torres TL, Gutiérrez LD, Cladelis R. Bases moleculares del cáncer. Repert. Med. Cir. [Internet]. 2011 [Citado el 19 febrero 2023]; 20 (4): 2010 – 2016. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/download/768/802/1388>

21. De Long L, Burkhart NW. Patología oral y general en odontología. 2ª Ed. España; editorial Wolters Kluwer Health; 2013. 204 – 262.
22. López P, Seoane J. Cáncer oral para dentistas. España: Editorial Fundación Dental Española; 2019. 97.
23. Marcadores tumorales. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] 2021 [Citado]. [Fecha de acceso 24 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
24. Shors T. Estudio molecular con orientación clínica. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2009. 2 - 67.
25. Negroni M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ª Ed. Buenos aires: Editorial Médica panamericana; 2011. 65 - 436.
26. Kenneth J. Sherris. Microbiología médica. 6a Ed. New York: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2017. 83 - 257.
27. Molins J, Lopez R, Sánchez J. Microbiología y parasitología médicas de Tay. 5ª Ed. Ciudad de México: Editorial Méndez editores; 2019. 311 - 320.
28. Santos LG, Márquez DL, Reyes LJ, Vallejo RV. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. [Internet]. 2015 [Citado el 10 marzo 2022]; 53 (2): 166 - 71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf>.
29. Syrjanen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. Eur J Oral Sci, [Internet]. 2018 [Citado el 10 marzo 2022]; 126 (1): 49 – 66. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/eos.12538>.
30. Beltrán LJF. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del papiloma humano. Rev CENIC Cien Bio. [Internet]. 2014 [Citado el 01 de mayo 2022]; 45 (2): 108 - 118. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181231236005>.
31. ICTV Virus Taxonomy Releases. [Internet]. 2021 [Citado]. [Fecha de acceso el 01 mayo 2022]. Disponible en: <https://ictv.global/taxonomy>.

32. Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. [Internet]. 2004 [Citado el 01 de mayo 2022]; 324 (1): 17 - 27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.
33. Gámez PE, Columbié MA, Jiménez GJ. Carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano. *Panorama. Cuba y Salud* [Internet]. 2018 [Citado el 20 junio 2022]; 13 (3): 84 - 90. Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/833>.
34. Sendagorta CE, Burgos CJ, Rodríguez IM. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2019 [Citado el 06 marzo 2022]; 37 (5): 324 - 334. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>.
35. Villagómez OVJ, Paz DDE, Marino MI, Ceseñas FLA, Sandoval FA, Reyes EA. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cir ciruj*. [Internet]. 2016 [Citado el 27 enero 2022]; 84 (5): 363 - 368. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.006>.
36. Contreras W, Venegas B. Human papilloma virus in oral and oropharyngeal cancer: review of the literature. *Int. J. Odontostomat*. [Internet]. 2015 [Citado el 26 enero 2022]; 9 (3): 427 - 435. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>.
37. Mirghani H, Lacau J. Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe. *EMC - Otorrino*. [Internet]. 2016 [Citado el 02 diciembre 2022]; 45 (1): 1 - 13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(16\)76086-3](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(16)76086-3).
38. Oliva GC, Pérez DF, Zamorano SR, Boettiger BP. Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. [Internet]. 2021 [Citado el 15 enero 2023]; 81 (3): 409 - 419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162021000300409>.
39. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. [Internet]. 2017 [Citado el 01 febrero 2022]; 28 (10): 2386 - 2398. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx304>.

40. Hübbers C, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. Virulence. [Internet]. 2015 [Citado el 26 enero 2022]; 6 (3): 244 – 248. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>.
41. Rebolledo M, Yáñez Z. Susceptibilidad genética frente al cáncer bucal por infección del virus del papiloma humano. Gac med Méx, [Internet]. 2019 [Citado el 26 enero 2022]; 155 (3): 284 – 290. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/gmm.18004408>.
42. Valls OA, Hernández LJ, Lopez HRS, Bellosillo PB, Cajal SR, Atín CB, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. Med clín. [Internet]. 2019 [Citado el 26 enero 2022]; 152 (5): 174 – 180. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.015>.
43. Sastre M. El Virus del Papiloma Humano en cavidad oral y orofaríngea en estudiantes universitarios de 18 a 25 años en Valencia. [Tesis Doctoral]. Valencia: Programa de doctorado en Medicina 3042, departamento de Medicina. Universidad de Valencia; 2017. p. 39-40. Disponible en: https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/58856/2017_04_25_Tesis%20Macrina%20Sastre%20Cant%C3%B3n.pdf?sequence=1.
44. Chairez AP, Vega MME, Zambrano GG, García CAG, Maya GIA, Cuevas GJC. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: revisión y actualización de la literatura. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2015 [Citado el 27 enero 2022]; 9 (2): 233 - 238. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200009>.
45. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. Rev. Med. Clin. Condes. [Internet]. 2018 [Citado el 11 enero 2023]; 29 (4): 388 - 396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.009>.
46. Expósito NF, López GJL, Álvarez MSM. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine. [Internet]. 2017 [Citado el 16 enero 2023]; 12 (31): 1833 - 48. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.003>.
47. Olivares A, Del Barco E, Bellido L, Cigarral B, Claros J, Escalera E, et al. Cáncer de cabeza y cuello. Medicine. [Internet]. 2021 [Citado el 20 enero 2023]; 13 (25): 1393 - 401. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.02.004>.

48. Martinez CM, Sanchez MI, Batista SY, Moran GM, Rosabal PA. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con leucoplasia bucal. MEDISAN. [Internet]. 2020 [Citado el 05 septiembre 2022]; 24 (1): 4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000100004.
49. Slama BL. Patologías medicas potencialmente malignas de la mucosa oral. EMC – tratado medicina. [Internet]. 2021 [Citado el 26 septiembre 2022]; 25 (4): 1 – 6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(21\)45712-0](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(21)45712-0).
50. Estrada PGA, Primitivo ZOS, Gonzales HE, González AC, Castellanos SG. Diagnóstico clínico e histopatológico de la eritroplasia bucal. MEDISAN [Internet]. 2010 [Citado el 05 de septiembre 2022]; 14 (4): 433. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102930192010000400003&script=sci_arttext&tIng=pt.
51. Eccles K, Carey B, Cook R, Escudier M, Diniz M, Limeres J, et al. Trastornos orales potenciales malignos: recomendaciones sobre el abordaje en la atención primaria. J Oral Med Oral Surg. [Internet]. 2022 [Citado el 27 septiembre 2022]; 38 (36): 28 – 36. Disponible en: https://www.jomos.org/articles/mbc/b/full_html/2022/03/mbc/b220083/mbc/b220083.html.
52. Fawaza B, Vieirab C, Deckeraand A, Lawrence N. Surgical treatment of verrucous carcinoma: a review. J Derma Treat. [Internet]. 2022 [Citado el 29 noviembre 2022]; 33 (4): 1811 – 1815. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1914312>.
53. Adorno FD, Maturana RA, Farías VM, Franco MME, Iriarte HM, Sáez SR, et al. Carcinoma Verrucoso Oral: Reporte de un Caso Clínico y Revisión de 20 Casos del Instituto de Referencia en Patología Oral. Rev. Clin. Perio Implantol Rehabil Oral. [Internet]. 2010 [Citado el 29 noviembre 2022]; 3 (3): 132 - 135. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0718-5391\(10\)70055-0](https://doi.org/10.1016/S0718-5391(10)70055-0).
54. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2ª Ed. Madrid España: Editorial Elsevier; 2004. 164 - 204.

55. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, et al. Oral Cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol.* [Internet]. 2014 [Citado el 28 enero 2023]; 48 (1): 1 - 10. Disponible en: <https://doi.org/10.2478/raon-2013-0057>.
56. Rodrigues LBV, Prado RAC, Brandao TB, Epstein JB, Vargas PA, Lopes MA, et al. State of the science concepts of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Oral Surg Oral Medi Oral Path Oral Rad* [Internet]. 2022 [Citado el 10 marzo 2022]; 134 (2): 190 – 205. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.03.016>.
57. Castro MS, Segui VG, Contreras RJM, Cardemil MF. Actualización en carcinoma escamoso orofaríngeo. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* [Internet]. 2021 [Citado el 01 febrero 2022]; 81 (2): 291 - 305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162021000200291>.
58. Quijano GR. Cáncer orofaríngeo y virus del papiloma humano en cabeza y cuello: relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas. *Rev costarric Salud Pública.* [Internet]. 2018 [Citado el 01 febrero 2022]; 27 (1): 16 - 23. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292018000100016&lng=en.
59. American cancer society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [Internet] 2018 [Citado]. [Fecha de acceso 15 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>.
60. American cancer society. Estadificación del cáncer. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 23 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html#referencias>.
61. International agency for research on cancer. Cancer today. [Internet] 2020 [Fecha de acceso 25 enero 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
62. García CCM, González RIC, Granados GM. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. *Cancerología.* 2009; 181 - 191.

63. International agency for research on cancer. Study identifies new genetic factors linked to HPV-related cancers – IARC. [Internet] 2016 [Citado]. [Fecha de acceso 27 enero 2023]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-study-identifies-new-genetic-factors-linked-to-hpv-related-cancers>.
64. Rebolledo CM, Arango FH, Rebolledo CR, Alonso BI. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: una revisión. Av Odontoestomatol. [Internet]. 2016 [Citado el 01 febrero 2022]; 32 (3): 135 - 10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000300002&lng=es.
65. National Human Genome Research Institute. Reacción en cadena de polimerasa (PCR). [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 23 enero 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Reaccion-en-cadena-de-la-polimerasa>.
66. Instituto Nacional del Cáncer. Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 24 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/reaccion-en-cadena-de-la-polimerasa-con-retrotranscripcion>.
67. Gomez AF. Estudio de la infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV) en biopsias del tracto genital femenino inferior mediante técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ. Madrid. [tesis]. Universidad complutense Madrid: Eprints complutense; 1994. 46-62. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/4144/1/T19585.pdf>.
68. Zertuche ZJG, Salazar GM, Peña JAE, Vera GD. Marcadores inmunohistoquímicos para virus de papiloma humano. Rev Sanid Milit Mex. [Internet]. 2013 [Citado el 20 mayo 2022]; 67 (5): 205 – 213. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=98853>.
69. Instituto nacional del cáncer. Prueba inmunohistoquímica. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 08 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/prueba-inmunohistoquimica>.

70. Barrios GL, Agresott BLM. Expresión simultánea de los marcadores p16INK4a y Ki-67 en extendidos de citología cérvico-vaginal anormales de archivo. Med Lab. [Internet]. 2014 [Citado el 22 mayo 2022]; 20 (01-02): 73 - 85. Disponible en: <https://doi.org/10.36384/issn.0123-2576>.
71. National Human Genome Research Institute. Hibridación in situ. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 20 enero 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridacion-in-situ>.
72. Suresh K, Shah PV, Coates S, Alexiev BA, Samant S. In situ hybridization for high risk HPV E6/E7 mRNA in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Am J Oto. [Internet]. 2021 [Citado el 22 mayo 2022]; 42 (1): 102782 . Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102782>.
73. Jensen E. Technical review: In situ hybridization. Anat Rec (Hoboken). [Internet]. 2014 [Citado el 03 junio 2022]; 297 (8): 1349 - 1353. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ar.22944>.
74. Linz C, Müller U, Buck AK, Mottok A, Ritter C, Schneider, et al. Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. [Internet]. 2014 [Citado el 09 mayo 2022]; 44 (1): 8 - 15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.07.023>.
75. Costa J, Soria J. Resonancia magnética dirigida a técnicos superiores en imagen para el diagnóstico. 2 Ed. España: Editorial Elsevier; 2021. 3 - 12.
76. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [Internet] 2018 [Citado]. [Fecha de acceso 24 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
77. Cavezian R, Pasquet G. Diagnóstico por imagen en odontoestomatología. Medios técnicos. Anatomía normal. Hallazgos patológicos. España: Editorial Masson; 1993. 15 - 20.

78. American Cancer Society. Imagen por resonancia magnética y el cáncer. [Internet] 2019 [Citado]. [Fecha de acceso 25 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/pruebas/imagen-por-resonancia-magnetica-y-el-cancer.html>.
79. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Resonancia magnética (RM). [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 26 enero 2023]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/diagnóstico-de-cáncer/pruebas-y-procedimientos/resonancia-magnética-rm>.
80. Granados M, Arrieta O, Hinojosa J. Tratamiento del cáncer oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México, D.F. Editorial El manual moderno; 2016. 53 - 268.
81. Nooij RP, Hof JJ, Van LPJ, Van HA. Functional MRI for treatment evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a review of the literature from a radiologist perspective. *curr radiol rep*. [Internet]. 2018 [Citado el 10 enero 2023]; 6 (2): 10 – 15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40134-018-0262-z>.
82. Instituto Nacional del Cáncer. Exploraciones con tomografía computarizada (TC) para el cáncer. [Internet] 2019 [Citado]. [Fecha de acceso 29 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/hoja-informativa-tomografia-computarizada#qu-es-la-tomografia-computarizada>.
83. Reznick R. Contemporary Issues in Cancer Imaging, a multidisciplinary Approach. United States of America. Editorial Cambridge University Press; 2008. 87.
84. Brown JS, Lewis HJ. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. *Brit Jour Oral and Maxillo Surg*. [Internet]. 2001 [Citado el 28 enero 2023]; 39 (6): 411 – 418. Disponible en: <https://doi.org/10.1054/bjom.2001.0717>.
85. García GJ, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl*. [Internet]. 2009 [Citado el 06 mayo 2022]; 28 (2): 85 - 86. Disponible en: [http://10.1016/S0212-6982\(09\)70706-2](http://10.1016/S0212-6982(09)70706-2).

86. Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer ill. AMC. [Internet]. 1980 [Citado el 15 marzo 2023]; (46): 758 - 763. Disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19800815\)46:4%3C758::AID-CNCR2820460420%3E3.0.CO;2-8](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19800815)46:4%3C758::AID-CNCR2820460420%3E3.0.CO;2-8).
87. Priemonte ED, Gilligan GM, Lazos JP, Pánico RL. Tinción con azul de toluidina en biopsias dirigida de lesiones displásicas de la mucosa bucal. Rev Asoc Odontol Argent. [Internet]. 2021 [Citado el 15 junio 2022]; 109 (1): 49 - 58. Disponible en: <https://doi.org/10.52979/raoa.1103>.
88. Shambulingappa P, Sohey S, Amit A, Deepak G, Ravinder S, Roopika H, et al. Toluidine blue staining as an adjunctive tool for early diagnosis of dysplastic changes in the oral mucosa. J Clin Exp Dent. [Internet]. 2013 [Citado el 25 marzo 2023]; (4): 91 – 187. Disponible en: doi:10.4317/jced.51121 <http://dx.doi.org/10.4317/jced.51121>.
89. Alaejos AC, Berini AL, Gay EC. Valoración de los métodos de tinción con azul de toluidina y Lugol en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. Av. Odontoestomatol. [Internet]. 1996 [Citado el 15 junio 2022]; 12 (7): 511 - 517. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/96710>.
90. Rodriguez F, Llodra J. La biopsia oral. Madrid España: Editorial Consejo dentistas; 2010. 13 - 23.
91. Seoane JM, Gonzales MA, Velo NJ. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. Av Odontoestomatol. [Internet]. 2008 [Citado el 09 mayo 2022]; 24 (1): 89 – 96. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100009&lng=es.
92. Donado M, Martínez J. Cirugía bucal, patología y técnica. 5ª Ed. España: Editorial Elsevier; 2019. 63-66.
93. Chi A, Day T, Neville B. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma an update. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2015 [Citado el 01 febrero 2022]; 65 (5): 401 – 21. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21293>.

94. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). El VPH y el cáncer orofaríngeo. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 02 enero 2023]. Disponible en:
https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basic_info/hpv_oropharyngeal.htm#print.
95. Rahimi S. HPV-related squamous cell carcinoma of oropharynx: a review. J Clin Pathol. [Internet]. 2020 [Citado el 01 febrero 2022]; 73 (10): 624 - 629. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206686>.
96. Boguná N, Capdevila L, Jané SE. El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral. Med Clin. [Internet]. 2019 [Citado el 27 marzo 2022]; 153 (4): 157 - 164. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.027>.
97. Montero PH. Cáncer de cabeza y cuello asociado a virus papiloma humano: prevención, diagnóstico y tratamiento. Rev. Med. Clin. Condes. [Internet]. 2018 [Citado el 01 febrero 2022]; 29 (4): 419 - 426. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.001>.
98. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. ACS Jour. [Internet]. 2016 [Citado el 06 marzo 2022]; 122 (15): 2313 - 2323. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.29992>.
99. Ochoa CFJ. Virus del papiloma humano desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gac mex onc. [Internet]. 2014 [Citado el 05 mayo 2022]; 13 (5): 308 - 315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>.
100. Secretaria de salud. Actualización de esquema de vacunación contra Virus del Papiloma Humano (VPH) en niñas/adolescentes femeninas y en la población de mujeres cis y trans que viven con VIH. [Internet] 2022 [Citado]. [Fecha de acceso 04 enero 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/778784/NUEVO_ESQUEMA_VPH.pdf.

101. Instituto nacional del cáncer (NIH). Vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH). [Internet] 2019 [Citado]. [Fecha de acceso 04 enero 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vacuna-vph>.
102. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. Rev Med Clinic Condes. [Internet]. 2018 [Citado el 06 marzo 2022]; 29 (4): 411 - 418. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.008>.
103. Gobierno de México. Autoexamen Siete pasos para realizar autoexamen en la detección de cáncer bucal. [Internet] 2015 [Citado]. [Fecha de acceso 04 enero 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/autoexamen-siete-pasos-para-realizar-autoexamen-en-la-deteccion-de-cancer-bucal>.
104. SEMAR. Metodología de la investigación. [Internet]. [citado]. [Citado el 23 marzo 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/133491/METODOLOGIA_DE_INVESTIGACION.pdf.
105. Sánchez MA, Rosas JV, Mendoza VM. Metodología de la investigación un enfoque práctico. México; UNAM; 2018. [Citado el 23 marzo 2023]; 65 – 255. Disponible en: <https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/publicaciones/libros/cbiologicas/libros/MetodologiadelInvestigacionUnenfoquepractico.pdf>