

CÁNCER Y PRE CANCER DE LA MUCOSA ORAL

28 DE MARZO DE 2006.

PROF. DR. NELSON LOBOS J-F.

CÁNCER Y PRE CÁNCER DE LA MUCOSA ORAL

2006

Dr. Nelson Lobos J-F.

Introducción

Entre el 90 y 95 % de los cánceres de la mucosa oral son CEC. El resto los constituyen las variedades del CEC; el Carcinoma de células de Merkel, el Melanoma Maligno, los Sarcomas las metástasis (de otros cánceres del organismo) y los Adenocarcinomas (provenientes de las glándulas Salivales Menores).

Cánceres de la Mucosa Oral

1. EL CARCINOMA ESPINOCELULAR (CEC)
 - 1.1. CARCINOMA ESPINO CELULAR NO INVASIVO
 - 1.2. CARCINOMA ESPINO CELULAR INVASOR
2. VARIETADES DEL CEC
 - 2.1. CARCINOMA FUSOCELULAR
 - 2.2. CARCINOMA ADENOESCAMOSO
 - 2.3. CARCINOMA ESCAMOSO BASALOIDE
3. CARCINOMA BASOCELULAR
4. CARCINOMA VERRUCOSO Y PAPILOMATOSIS ORAL FLORIDA
5. CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL
6. MELANOMA MALIGNO (MM)
7. LINFOMAS DE LA MUCOSA ORAL
8. LEUCEMIAS
9. FIBROSARCOMAS
10. FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO
11. LIPOSARCOMA
12. SARCOMA ALVEOLAR DE PARTES BLANDAS
13. TUMORES MALIGNOS DE ESTIRPE MUSCULAR
14. NEUROFIBROSARCOMA
15. SARCOMA DE KAPOSI
16. METÁSTASIS A LA MUCOSA ORAL

EL CARCINOMA ESPINOCELULAR

El Carcinoma Espino Celular (CEC) también denominado Carcinoma Epidermoide, Carcinoma Escamoso o Carcinoma Pavimentoso , es el más prevalente en la boca, proviene del epitelio que recubre la mucosa oral y por lo tanto se inicia como una lesión superficial y entonces es posible visualizarlo clínicamente en todas sus etapas, y además ampliamente sabido que en la cavidad oral pueden aparecer lesiones que un porcentaje variable son susceptibles de transformarse en cánceres y estas lesiones son las LESIONES CANCERIZABLES, potencialmente malignas que tienen la posibilidad de transformarse en cáncer.

También es importante consignar que existen los denominados “Estados Precancerosos” en que algunas personas tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer, algunos conocidos desde hace mucho tiempo, y otros emergentes como son los estados de inmunosupresión (transplantados y enfermos de SIDA).

Es importante recalcar que el **CEC** oral generalmente esta asociado a ciertos hábitos como es el de fumar y el consumo de alcohol.

Por otra parte al CEC se le conoce una evolución biológica, intraepitelial previa a la invasión del tejido conjuntivo vascular subyacente, siendo la membrana basal el límite entre el diagnóstico precoz y el diagnóstico tardío.

El dentista tiene el deber de dominar estos conocimientos que le podrían permitir aprovechar la única oportunidad de salvar una vida.

Desafortunadamente la gran mayoría de los casos son diagnosticados en etapas tardías lo que conduce a tratamientos mutilantes y con escasas expectativas de sobrevida.

Es importante también tener presente el desconocimiento de la población general sobre el CEC de la mucosa bucal lo que también es un motivo para la detección tardía de la enfermedad.

Por todas estas circunstancias el Odontólogo debe cumplir un rol importante en la detección de lesiones incipientes y en advertir e instruir a sus pacientes sobre esta enfermedad.

Por último debido al conocimiento molecular e histológico del CEC oral se prefiere analizar separadamente sus dos fases en todos sus aspectos CEC no invasivo y el CEC invasor.

CARCINOMA ESPINO CELULAR NO INVASIVO

Corresponde a la evolución biológica del CEC en su fase inicial preinvasora, etapa en que debe considerarse como Carcinoma intraepitelial o carcinoma in situ que sería precedido por una etapa previa conocida como Displasia intraepitelial que representaría un cambio en la maduración del epitelio previa a la transformación maligna (anaplasia).

Definiciones a Considerar

Lesión Precancerosa: (Cancerizable – Premaligna – Potencialmente maligna): Tejido de morfología alterada más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente normal OMS (1972).

Condición Precancerosa (Estado). Enfermedad General. Personas que sin tener las alteraciones locales de tejido tienen un riesgo significativamente mayor de presentar Cáncer OMS (1972).

Potencial de Transformación maligna: Riesgo que presenta una lesión precancerosa de malignizarse en el futuro.

Leucoplasia (LK). Lesión predominantemente blanca que se presenta en la mucosa bucal que no puede ser desprendida por raspado, que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definible, de carácter idiopática excepto el consumo de tabaco.

Eritroplasia. Lesión rojo brillante por atrofia o disminución del espesor epitelial que no puede ser atribuida a casos traumáticos, vasculares o inflamatorios.

Ca. in situ (CIS) (carcinoma intraepitelial) Diagnóstico histopatológico que define una proliferación de células atípicas con alteraciones morfológicas que sugieren malignidad pero que está limitada al epitelio sin sobrepasar la membrana basal.

Displasia Intraepitelial (D.I.) Diagnóstico histopatológico que define una proliferación de células atípicas cuyas alteraciones morfológicas no son concluyentes para ser consideradas malignas, pero estos cambios no sobrepasan la membrana basal.

Carcinoma espinocelular con microinvasión: Diagnóstico histopatológico que indica un desborde de la membrana basal y una incipiente invasión epitelial (5 mm. o menos) al tejido conjuntivo subyacente.

Lesión precancerosa. La definición de lesión precancerosa (que en nuestro medio también se conoce como **Lesiones Cancerizable**) fue definida por la OMS como “aquella alteración morfológica del tejido en la que existe una mayor probabilidad de transformación cancerosa respecto a su contrapartida normal”. Para un cabal entendimiento es necesario agregar

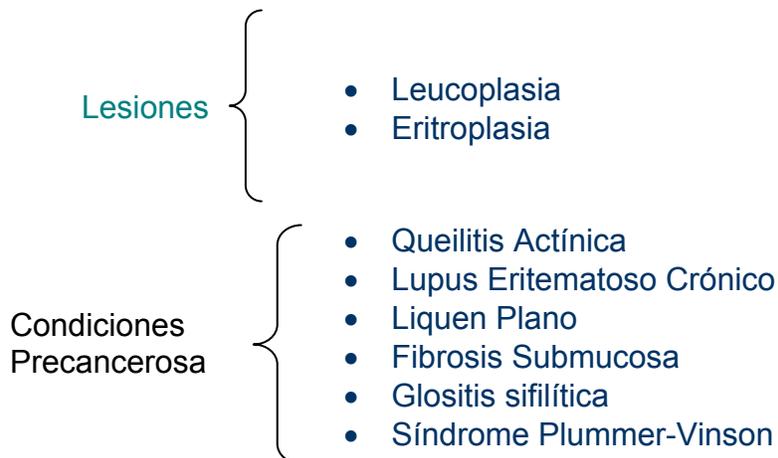
además que esta transformación maligna puede presentarse en un período variable que generalmente es más o menos impredecible.

El concepto de lesión precancerosa supone la presencia de una **alteración clínica** que tiene una real potencialidad de transformación maligna que se establece mediante:

- a) Su incidencia en algún grupo humano más o menos determinado.
- b) Su seguimiento a través de un tiempo significativo.
- c) Su comportamiento biológico, es decir, su capacidad de ser “benigna antes” para ser “maligna después”.
- d) Su equivalencia histológica en la que se ha comprobado un proceso evolutivo histológico de malignización.
- e) Su localización anatómica precisa, y
- f) Los factores etiológicos asociados a su aparición.

Condición precancerosa. Relacionado estrechamente al concepto de “lesión precancerosa” debemos mencionar el de “condición predisponente” que corresponde “a un estado general asociado a un aumento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer”, lo que se traduciría en el hecho de que determinados tejidos de ciertas personas son más susceptibles a la acción de los agentes iniciadores del proceso carcinogénico. El estado de “predisposición tisular” en todo caso precedería a los eventos de la carcinogénesis y lo importante es establecer los cambios morfológicos a nivel microscópico que nos permitan una mayor objetividad en el diagnóstico histológico de las lesiones incipientes, ya que con las técnicas corrientes los criterios que se han enfatizado muchas veces dependen de la subjetividad del observador. Por este motivo, en el último tiempo se están adoptando nuevas técnicas a nivel celular y molecular para diagnosticar precoz y para determinar el grado de agresividad de las células de ese tejido y que se indicarán más adelante en este capítulo.

Lesiones Precancerosas de la Mucosa Oral



Leucoplasia (LK)

Leucoplasia es un término que se ha utilizado durante años para definir la presencia de una placa blanca, que se localiza en la superficie de una membrana mucosa, no sólo de la cavidad oral, sino también pueden verse afectados de la vulva, cuello uterino, vejiga, pelvis renal y vías respiratorias superiores.

El término **Leucoplasia** ha significado para algunos simplemente una mancha blanca en la mucosa oral, lo que quiere decir que su denominación correspondía a un término clínico, mientras que para otros, ha implicado características histológicas que indican un cierto potencial maligno.

Posteriormente, la unidad Cáncer de la OMS intentó normalizar la definición, lográndose la aceptación casi universal por su utilidad al proporcionar un punto de referencia para diversos estudios. Según esta definición la **Leucoplasia oral** corresponde a una mancha localizada en la mucosa, de no menos de 0,5 cm, que no se desprende al raspado y que no puede ser diagnosticada clínicamente como otra alteración reconocida y que no está asociada con ningún agente causal físico o químico excepto al uso del tabaco (según el seminario efectuado en Suecia en 1983, en que participaron expertos en cáncer oral). Esta definición se basa exclusivamente en el aspecto clínico de la lesión, no teniendo una connotación histológica, y excluye otras entidades específicas.

A través del tiempo, el término **Leucoplasia** ha sido controvertido. Los variados criterios aplicados en el diagnóstico, ya sea su uso como término clínico o histológico, significaron que muchos estudios no pudieran ser comparables entre sí.

En la actualidad, pareciera que se ha logrado un consenso en la definición aceptándola como un término clínico, de ser una lesión precancerosa, la mayoría de las veces asociada al uso de tabaco, y que en un porcentaje menor no es posible identificar ningún factor relacionado con su aparición. Así entonces y de acuerdo con lo señalado, podemos clasificar a las leucoplasias desde el punto de vista etiológico de la siguiente manera: **1) Leucoplasia del fumador; 2) Leucoplasia del masticador de tabaco y 3) Leucoplasia idiopática.**

Es necesario recordar que hasta hace poco el término **Leucoplasia** abarcaba más lesiones blancas de la mucosa oral y los factores que las provocaban eran múltiples y relativamente fáciles de detectar, pero de acuerdo con el Seminario de Suecia, de 1983, el término "**Leucoplasia**" debe emplearse sólo con aquéllas que tienen relación con el tabaco o a las idiopáticas; el resto deberá recibir otros nombres y constituyen el grupo con las cuales se debe efectuar el diagnóstico diferencial.

Esta división tan drástica la podemos entender sólo por el hecho que se ha enfatizado la probada condición premaligna de las áreas blancas provocadas por el tabaco y de las idiopáticas, comparadas con el carácter benigno o de mínima posibilidad de malignización de

las que actualmente se prefiere llamar clínicamente “**Queratosis**”, situación que se ha corroborado a través de estudios de seguimiento por muchos años.

Para entender totalmente el planteamiento anterior deberemos analizar tres aspectos. El primero se refiere a la importancia de los factores generales que se han mencionado tradicionalmente y que tienen relación con la aparición de Leucoplasias; éstos se analizarán con detalle más adelante. El segundo se refiere a la llamada hasta entonces “Leucoplasias candidiásica”, que se produce por la infección de este microorganismo, cuyo potencial maligno es controvertido y que ahora se prefiere denominar “candidiasis hiperplásica”. En situación similar está el liquen plano. Tercero, la aparición en la década del 80 de la leucoplasia pilosa que está asociada a personas inmunosuprimidas. No estamos seguros si es completamente lógico llamarla **Leucoplasia**, pero la hemos incluido por sus características clínicas que la asemejan al resto de las lesiones blancas, sin embargo su potencialidad de malignización se desconoce hasta el momento.

Planteadas así las cosas, ante la presencia de un área blanca en la boca deberemos efectuar un adecuado diagnóstico diferencial, separando las leucoplasias de otras lesiones blancas que ya no deben denominarse así.

Factores asociados con la leucoplasia

Los factores etiológicos de la Leucoplasia están íntimamente relacionados con la génesis del CEC.

En este momento analizaremos los factores relacionados con la aparición de la lesión clínica Leucoplasia y no su eventual cancerización. Por otra parte, recordemos lo señalado anteriormente: hay un importante número de **leucoplasia idiopáticas**.

- a) **Tabaco:** el fumador es sin lugar a dudas, el factor etiológico más importante para la aparición de **Leucoplasias** en la mucosa oral, afirmación corroborada por múltiples pruebas clínicas o informes estadísticos.

Muchos componentes químicos del tabaco, como también los productos finales de su combustión, alquitranes y resinas, son sustancias irritantes capaces de producir alteraciones leucoplásicas en la mucosa bucal, pero además es sabido que el consumo de cigarrillo aumenta el riesgo de contraer cáncer bucal. Este factor tendría vital importancia no tan sólo por provocar la aparición de **Leucoplasia**, sino también en su eventual cancerización. En un paciente fumador, obviamente el humo se distribuye por toda la cavidad bucal, sin embargo la leucoplasia o las leucoplasias se desarrollan con mayor frecuencia en algunas localizaciones.

Este hecho podría cuestionar la mención del tabaco como factor etiológico de las **Leucoplasias**, pero no debemos olvidar que la gran mayoría involuciona con frecuencia en forma espectacular cuando el paciente deja el hábito de fumar. Esto nos permite llegar a una

conclusión suficientemente consistente para aceptar que las leucoplasias tienen relación directa con el hábito de fumar, sin embargo debemos reconocer que hemos visto varios casos en que los pacientes no practicaban este hábito.

En el párrafo anterior nos hemos referido al fumador común, es decir, al que consume cigarrillos, pero además existen algunas variaciones que involucran otras formas de consumo del tabaco y que también tienen relación con la aparición de leucoplasias. Nos referimos a la **Leucoplasias** del labio inferior de los fumadores de pipa y a la **Leucoplasia** del paladar duro de los fumadores de cigarrillo en forma invertida (rara costumbre que se practica en India y Colombia) en que probablemente el factor asociado sea el calor que produce la punta encendida del cigarrillo.

Por último, la costumbre de masticar tabaco practicada en la India y en algunas zonas de EE.UU, hábito que se ha incrementado en este último país recientemente, donde el bolo se ubica por largos períodos en el fondo del vestíbulo entre la encía y la cara interna de la mejilla, se relaciona directamente con la aparición de leucoplasias y cáncer.

- b) Alcohol:** en nuestra experiencia este factor está directamente relacionado con el cáncer de piso de boca, aunque generalmente la lesión precancerosa es más bien una eritroplasia o una leucoplasia erosiva (véase más adelante).

Generalmente los consumidores de alcohol también son fumadores, de manera que es difícil de establecer el aspecto aislado del alcohol en la génesis de las leucoplasias.

En todo caso, pareciera existir una potenciación entre estos dos factores, ya que el alcohol favorecería la acción de los productos del humo del cigarrillo creando un terreno propicio para que éstos actúen en la mucosa bucal.

- c) Deficiencia vitamínica:** algunos investigadores han sugerido que la deficiencia de vitamina A pudiera estar relacionada con la leucoplasia oral, debido especialmente a que grandes dosis de dicha vitamina dan lugar a la reducción o desaparición de las lesiones, las que recurren al reducir los niveles terapéuticos empleados.

Se reconoce que una deficiencia de vitamina A induce a la metaplasia y a la queratinización de ciertas estructuras, principalmente glándulas y mucosa respiratoria. Se piensa que puede estar asociado con la alteración de los patrones de oxidación del epitelio, que lo hacen más susceptibles a la irritación, y se ha comprobado que algunas leucoplasias disminuyen o desaparecen tras la administración de un suplemento rico en vitamina A.

- d) Factores hormonales:** tanto las hormonas sexuales femeninas como masculinas tienen efecto queratógeno y la aparición de unas manchas blancas y/o queratosis podrían estar relacionadas con eventuales disfunciones endocrinas. Sin embargo, no existen estudios amplios que demuestren esta posibilidad.

- e) Virus Papiloma Humano:** Se han detectado los subtipos 16 y 18 del VPH implicados con LK orales. Estos virus poseen un potencial maligno teórico ya que están asociados al cáncer de cuello uterino (Se integran al ADN celular y las proteínas

víricas (E6 y E7) interactúan con proteínas celulares reguladoras del crecimiento y de la proliferación celular (p53 y pRb) provocando su inactivación y favoreciendo las mutaciones genéticas.

f) Cándida Albicans. Las relaciones entre leucoplasia e infecciones por **Cándida Albicans** no están claramente establecidas. La detección de hifas de Cándida en las capas queratinizadas de lesiones leucoplásicas del epitelio oral, especialmente en la zona retrocomisural, evidencian una posible implicación, aunque numerosos autores apuntan que se trata solamente de una sobreinfección secundaria.

La mayor proporción de los casos se corresponden con leucoplasias nodulares o eritroleucoplasias, caracterizadas por un mayor grado de displasia y peor pronóstico debido a que se asocian a mayores tasas de malignidad. La presencia de otros géneros como *C. Tropicalis*, *C. Pintelopesii*, *C. Krusei* y *C. Guilliermondi* también han sido descritas.

g) Anemia. El síndrome de Plummer-Vinson o de Kelly Patterson Brown se presenta en mujeres en la época premenopáusica, caracterizándose por disfagia , coiloniquia (uña en cucaracha), anemia ferropénica hipocromática e hiperproteïnemia. En la boca se observa queilitis angular, atrofia papilar lingual y leucoplasia. La anemia perniciosa también predispone a la mancha blanca y al cáncer, de aquí la importancia en la investigación de estos estados.

h) Colutorios bucales. Se ha descrito un aumento en la incidencia de manchas blancas con los colutorios cuyo principio activo deriva de la Sanguinarina canadensis y con aquellos que presentan concentraciones elevadas de etanol en su composición.

Aspecto clínico

Las **Leucoplasias** no tienen una apariencia uniforme en su color ni en su superficie; por el contrario, presentan grandes variaciones en su presentación clínica, ya sea en cuanto a su tamaño, localización como también a su distribución por sexo y edad.

Se caracterizan por la presencia de una mancha blanca en cualquier zona de la mucosa oral que puede variar desde una zona pequeña y circunscrita hasta una lesión extensa que abarca una gran área de la mucosa.

La superficie puede ser lisa o rugosa y algunas veces, lesiones de superficie menos suave pueden estar atravesadas por pequeñas grietas o fisuras que le dan la apariencia de "fisurada".

En cuanto al color, las lesiones pueden ser blancas, blanco-amarillentas o grisáceas. Pero en los grandes consumidores de tabaco adquieren un color pardo-amarillento. En algunas ocasiones se presenta homogénea, mientras que en otras es moteada, mostrando excrecencias nodulares blancas sobre una base eritematosa.

Se ha intentado relacionar el aspecto clínico con su potencial maligno, sin embargo nuestra experiencia nos ha demostrado que es arriesgado tratar de hacer una evaluación exclusivamente clínica de la leucoplasia, ya que algunas de aspecto inocente han resultado malignas desde el punto de vista histológico o a la inversa, leucoplasia de aspecto agresivo resultan ser simples hiperqueratosis. De todas maneras, existen estudios de seguimiento en este aspecto y es importante reconocer que existen varias clasificaciones y algunas de ellas son:

CLASIFICACIONES DE LAS LK.

Clasificación etiopatogénica de Schuermann, Greither y Horstein, 1966.

- Leucoplasia hereditaria o idiopática
- Leucoplasia por irritación endógena
- Leucoplasia por irritación exógena

Clasificación clínico-histopatológica de las leucoplasias de Bacnózy y Sugar, 1972.

- Leucoplasia simple
- Leucoplasia erosiva
- Leucoplasia verrugosa

Clasificación clínico-histopatológica de las leucoplasias de Grinspan, 1975.

- Leucoplasia macular o Grado I
- Leucoplasia queratósica o Grado II
- Leucoplasia erosiva o Grado III

Clasificación clínica de las leucoplasias de Kramer y Pindborg, 1980.

- Leucoplasia homogénea
 - Lisa
 - Fisurada
 - Ulcerada
- Leucoplasia no homogénea
- Moteada o nodular

Clasificación de la leucoplasia oral, 1997.

- Leucoplasia homogénea
- Leucoplasia no homogénea
 - Leucoplasia verrugosa
 - Leucoplasia moteada
 - Eritroleucoplasia
 - Leucoplasia verrugosa proliferativa

Como se puede apreciar clasificar las leucoplasias es un tema controvertido. Nosotros, la hemos simplificado y reconocemos 4 vesículas:

1. **Leucoplasia simple.** También llamada **Leucoplasia homogénea**, se presenta como una mancha blanca homogénea, claramente circunscrita, de superficie suave o levemente granular y ondulada. Es la forma de leucoplasia más frecuente (56%) y también considerada la más benigna, puesto que rara vez sufre transformación maligna (3%).

2. **Leucoplasia verrugosa.** Se presenta como una mancha blanca levemente moteada de color blanco-grisáceo, de superficie papilar e irregular. Su frecuencia de aparición es de un 27% y su tasa de malignización de un 11%, por lo que se la considera clínicamente sospechosa.
3. **Leucoplasia erosiva.** Aparece como una mancha blanca que incluye áreas rojizas que corresponden a erosiones o atrofia epitelial. Su superficie es irregular. Esta leucoplasia también se denomina leucoeritroplasia cuando el componente blanco es mayoritario sobre el rojo y eritroleucoplasia cuando la situación es contraria. Corresponde al 24% del total de leucoplasias y se consideran como altamente sospechosas por su tasa de transformación maligna de 38%.
4. **Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (L.V.P.)** descrita por Hansen (1985) esta denominación es utilizada para una forma especial de **LK** de etiología desconocida con gran tendencia a malignizarse que se presenta preferentemente en mujeres de edad avanzada.

Clínicamente de aspecto papilomatoso que crece como placas blancas multifocales, más frecuente en encía, lengua y piso de boca mucosa geniana. El tabaco no jugaría ningún papel y estarían involucrados los VPH (16 y 18).

No está claro que sea una entidad nueva.

Correlación clínica histológica:

Uno de los problemas que más esfuerzos ha demandado a la mayoría de los clínicos es conjeturar su evolución sin necesidad de ampararse en su correlación histopatológica.

Como ejemplo están los criterios de seguimiento y valoración de las leucoplasias, que estableció Cawson, en 1969, y los criterios clínicos para calcular el riesgo de malignización de la lesión leucoplásica, establecidos en 1991 por García-Pola y López-Arranz.

- La incidencia de cáncer en las leucoplasias es 50 a 100 veces mayor que en la mucosa normal.
- La apariencia clínica de la leucoplasia proporciona poca ayuda para establecer el pronóstico.
- Todas las lesiones deben ser biopsiadas
- No existen evidencias convincentes de que la escisión de la lesión sea curativa o preventiva de cambios malignos.

CORRELACIÓN CLÍNICA-HISTOLÓGICA

- Apariencia clínica no ayuda
- Todas deben ser biopsiadas
- Extirpación no asegura curación
- Control

Histopatología

La leucoplasia oral histológicamente corresponde a una diversidad de expresiones patológicas.

Hiperplasia epitelial más hiperortoqueratosis. Corresponde a un aumento del grosor de la capa de ortoqueratina o estrato córneo en un sitio específico. Esta capa de queratina se presenta sin núcleos. Se ha señalado que la presencia de una capa granular o estrato granuloso se observa sólo en un epitelio ortoqueratinizante. Se le considera proliferación benigna.

Hiperparaqueratosis. Denominación dada al aumento del grosor de la capa de paraqueratina, donde el estrato córneo conserva núcleos picnóticos, lo que indica un proceso de queratinización incompleto. Se le considera proliferación benigna.

Displasia intraepitelial. Consiste en un trastorno de la diferenciación celular, en el cual parte del espesor del epitelio se encuentra reemplazado por células con diversos grados de atipia. Estas variaciones epiteliales no exceden los límites de la membrana basal, y son posibles de encontrar en epitelios planos, pluriestratificados de la mucosa bucal, piel, cuello uterino y también en epitelio metaplásico, por ejemplo el árbol respiratorio.

Los cambios celulares individuales son referidos como “**atipias**”, mientras que la alteración general en el epitelio se designa como “**displasia**”. Así mismo, tiende a confundirse el término “**disqueratosis**” como sinónimo de “**displasia**”, pero lo cierto es que la disqueratosis consiste en una queratinización anormal de células individuales, que como se comentará más adelante es uno de los muchos cambios histopatológicos que ocurren en la displasia.

En 1978, el Centro de Colaboradores de Referencia Internacional de la organización Mundial de la Salud para Lesiones Orales Precancerosas, estableció una serie de alteraciones factibles de ocurrir en la displasia intraepitelial, y que se mencionan a continuación:

- **Estratificación epitelial irregular.**
- **Hiperplasia de la capa basal.**
- **Papilas en forma de gota.**
- **Aumento del número de mitosis.**
- **Pérdida de polaridad de células basales.**
- **Aumento de relación núcleo/citoplasma.**
- **Pleomorfismo nuclear y celular.**
- **Nucléolos grandes.**
- **Hipercromatismo nuclear.**
- Queratinización de células, aisladas o en grupos, en estratos intermedios.
- Pérdida de la adherencia intercelular.

Nos permitimos agregar un criterio más: la indemnidad de la membrana basal.

Carcinoma in situ. También llamado carcinoma intraepitelial, se refiere a lesiones que histológicamente muestran grados severos de displasia, es decir, que las características

atípicas se extienden o involucran la totalidad del epitelio sin sobrepasar los límites de la membrana basal, por lo tanto, no hay invasión al tejido conectivo subyacente.

Algunos autores consideran al carcinoma *in situ* como un proceso precanceroso, y otros, como un carcinoma superficial de expansión lateral.

Debe enfatizarse que aproximadamente en la mitad de las lesiones diagnosticadas como carcinoma *in situ*, no se observa queratinización epitelial, ni formación de perlas de queratina, ni tampoco capa superficial de queratina. La equivalencia clínica más probable de estos hallazgos microscópicos es un área rojiza y aterciopelada, condición que se conoce como eritroplasia.

En otras oportunidades la lesión leucoplásica se alterna con áreas rojas que corresponden histológicamente como ya se dijo, a carcinoma *in situ*, mientras que las áreas blancas son hiperortoqueratosis sin atipia focal. Esta condición equivaldría a la leucoplasia erosiva.

Se comprenderá con lo dicho la importancia de establecer un diagnóstico histológico de displasia o carcinoma *in situ*. En la práctica no es tan sencillo, existe un grado de subjetividad importante, cuando el estudio histológico es el corriente, que es el que se hace rutinariamente.

El diagnóstico de los diversos grados de displasia intraepitelial con técnicas de rutina no es totalmente satisfactorio.

Lo importante es recalcar que la OMS identifica a la leucoplasia y a la displasia intraepitelial como entidades nosológicas claves para el diagnóstico precoz del cáncer. En la identificación clínica de la leucoplasia pareciera que ya no hay gran problema, pero sí persisten dudas para establecer, como se dijo, el diagnóstico de displasia intraepitelial.

En años recientes se ha tratado de establecer bases bioquímicas fundamentales para el diagnóstico a fin de evitar el grado de subjetividad del observador. Un cambio interesante es el estudio de las **citoqueratinas** y su distribución en el epitelio normal, displásico y en el CEC, que podrían servir como marcadores en las alteraciones precoces intraepiteliales que podrían ser indicativas de lesiones premalignas.

La ultramicroscopía (microscopía electrónica) puede ayudar al diagnóstico de lesiones potencialmente malignas, pero obviamente tiene muchas limitaciones.

Carcinoma espinocelular invasor. Un importante número de Leucoplasias corresponden a un CEC invasor que se caracteriza por la invasión de células epiteliales con diversos grados de displasia, hacia el tejido conjuntivo en donde células escamosas, que se disponen en islotes, remedan al tejido epitelial de origen. La gran mayoría tiende a ser bien diferenciado, y con escasa frecuencia, la lesión es muy anaplásica y de difícil diagnóstico.

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN DISPLASIA INTRAEPITELIAL ORAL

Los nuevos avances en patología molecular han provocado la tendencia a la revisión de la conceptualidad de la Displasia Intraepitelial y actualmente se han propuesto nuevas equivalencias clínico-histológicas en relación al CEC no invasor que probablemente se acercan más a la realidad.

Actualmente se han propuesto nuevas equivalencias clínico-histológicas en relación al CEC no invasor que probablemente se acercan más a la realidad.

Peculiaridades de la displasia oral.

Las lesiones displásicas de la cavidad oral, presentan un espectro histológico muy amplio, son mucho más variadas que las lesiones premalignas del cérvix uterino, esta es la principal razón por la que todavía no se ha conseguido una clasificación histopatológica admitida universalmente como la que se maneja en el cervix. Varios autores han defendido la necesidad de adoptar una nomenclatura equivalente a la utilizada en ginecología y usan las siglas **SIN (Squamous Intraepitelial Neoplasia** que también podríamos denominarlo como **CEC intraepitelial)** en un esquema de tres grados I, II y III. También hay quién prefiere seguir a los ginecopatólogos en el esquema de dos grados (SIN de alto grado y SIN de bajo grado). El sistema de tres grados con la denominación de **displasia** está todavía muy extendido en la cavidad oral y es el que utiliza la OMS en su última clasificación de tumores de la mucosa oral del año 1997.

El epitelio oral reacciona ante los estímulos carcinogénicos según dos patrones:

- a. En las áreas de mucosa más fina, no sometida a muchos roces, las lesiones premalignas pueden adoptar un patrón **no queratinizante** que clínicamente se manifiesta como áreas mucosas de un color rojo brillante (eritoplásicas). Histológicamente la displasia o **SIN no queratinizante** presenta un epitelio fino, hasta atrófico, en el que todas sus capas están ocupadas por células indiferenciadas, muy atípicas, con escaso citoplasma, la eritroplasia clínicamente tiene un carácter muy peligroso y se corresponde histológicamente casi siempre con una displasia ananzada/CIS (Carcinoma in situ). Esta lesión se ve con más frecuencia en trigono retromolar, orofaringe y superficie ventral de la lengua.
- b. Las zonas de la boca que presentan un epitelio más grueso, sometido a más traumatismos, reaccionan frente a los estímulos nocivos (incluidos los carcinógenos) según un patrón hiperplásico y **queratinizante**. Las lesiones de **SIN queratinizante** tienen en común la presencia de queratinización en las capas superficiales, que puede ir acompañada de un grado mayor o menor de hiperplasia epitelial considerada como aumento de grosor del epitelio. Esta **displasia o SIN queratinizante** presenta una gran variedad histológica. Clínicamente la **displasia queratinizante** se manifiesta en la boca en forma de áreas blanquecinas (**leucoplasias**) que pueden darse en cualquier localización pero especialmente en zonas como el borde lateral de la lengua, la mucosa de la cara interna de la mejilla y la encía o reborde desdentado.

Es bien conocido que no toda **leucoplasia** oral es precancerosa, el porcentaje de dichas lesiones que presenta displasia varía según las series y los criterios de los diferentes autores, pero en general, podemos decir que este porcentaje no supera entre el 3% a 30%.

Potencial cancerizable de la leucoplasia

Desde hace tres décadas que se analiza la potencialidad de transformación maligna de la **Leucoplasia**. Son numerosos los estudios que han mostrado amplios rangos en las tasas de incidencia de los cambios malignos producidos en lesiones leucoplásicas que fluctúan en cifras que van desde un 0,13% a un 18%. Esto parece deberse a diferencias en los factores socioeconómicos y/o geográficos y culturales, como también a diferencias en las definiciones de los criterios de selección de las muestras y de los períodos de observación.

En 1978, el centro Colaboradores para Lesiones Precancerosas de la OMS, estableció una serie de conceptos con respecto a las leucoplasias y su relación con la aparición de carcinomas. Señala que el índice de transformación maligna es variable y citan entre un 3% a 30%. Destaca además, que la displasia severa conlleva un índice más alto de cambios malignos.

El análisis de los resultados obtenidos en el seguimiento de muestras poblacionales significativas, ha permitido el establecimiento de ciertos parámetros clínicos y factores asociados relevantes en la malignización de las leucoplasias

Potencial maligno de la LK

- **Alrededor del 5,4% de las leucoplasias terminará siendo un carcinoma epidermoide y, si el paciente es fumador, esta incidencia puede aumentar al 16%.**

Localización de la lesión. Han sido identificados sitios de “alto riesgo” de transformación maligna, como son el piso de boca, la cara ventral y bordes de la lengua. Respecto a la leucoplasia del piso de boca, es imperioso conocer el riesgo de cancerización de estas localizaciones que es prácticamente del 50%, e incluso se ha sugerido el nombre de queratosis sublingual para distinguirla del resto de las leucoplasias, que en general tienen un potencial maligno menor.

De acuerdo con estudios de Waldron y Shafer, que realizaron en 3.1256 pacientes con leucoplasia oral, existe una variación considerable en el riesgo de malignización de una displasia intraepitelial, de un carcinoma *in situ* o de un carcinoma invasor, dependiendo de la localización anatómica en que se encuentran. La localización de mayor riesgo de malignización fue el piso de la boca, donde el 42% de las lesiones presentaron signos de

displasia, de carcinoma *in situ* o al carcinoma invasor. El siguiente lugar anatómico de riesgo fue la lengua con un 24% y el labio con un 24%.

Por otra parte, Kramer en 1978, determinó que de 63 pacientes con queratosis sublingual, el 27% presentó en una biopsia inicial, y un 24% desarrolló carcinoma en un período de 1 a 19 años.

Edad. Se ha descrito que con la edad avanzada se presentarían más lesiones leucoplásicas, en base a lo cual se ha supuesto que en este grupo de edad se encontraría la mayor incidencia de transformación maligna. Según estudios de Lind y col. (1987), el rango de edad en que más frecuentemente se diagnosticó cáncer entre los pacientes en seguimiento fue 67,9 ± 10,3. Sin embargo, no ha podido considerarse un rango de edad como determinante en relación a la transformación maligna de la leucoplasia.

Irritación local. Paradojalmente y de acuerdo con la estrecha asociación entre el tabaco y desarrollo de cáncer, las leucoplasias en individuos no fumadores, parecen tener un mayor riesgo de malignización. Esto podría ser explicado sobre las bases de que en la ausencia de irritación por tabaco, actuaría un factor carcinogénico más potente.

Además del tabaco, los pacientes alcohólicos se han incluido en un “grupo de alto riesgo”, con malas condiciones de higiene oral y con deficiencias inmunológicas, estableciéndose así un terreno más susceptibles.

Componente eritroplásico. La presencia de áreas rojas o componentes eritematosos en la leucoplasia constituye otro factor de riesgo significativo, puesto que están asociados a menudo a cambios representativos de algún grado de displasia. Silverman estableció de acuerdo a los resultados obtenidos de un estudio con seguimiento en 257 pacientes durante 7,2 años, que el riesgo de transformación maligna aumenta entre cuatro y cinco veces en la leucoplasia erosiva con respecto a la variedad simple. Además, informó que el 64% de las lesiones que experimentaban cancerización, presentaba componente eritroplásico y expresaba grados variables de displasia e incluso carcinoma *in situ*.

Se dice que la atrofia epitelial es un factor importante en la determinación de la premalignización y que las lesiones que presentan tal característica, tienen mayor posibilidad de convertirse en carcinomas invasores. Esto se fundamenta por la evidencia de que las leucoplasias que clínicamente revelan zonas eritematosas, muestran zonas de atrofia epitelial, en consecuencia una mayor tendencia hacia el cambio maligno.

Presencia de displasia. Por un tiempo se pensó que grados leves de displasia epitelial no indican un gran riesgo para el paciente, pero esto ya no es así, debido a la existencia de los anteriormente mencionados “sitios de alto riesgo”. La importancia de desarrollar un carcinoma radica en que puede presentarse en una displasia leve tanto como en una avanzada; sin embargo, en general, la displasia moderada llama a una interpretación más cuidadosa y, en todo caso, es menos grave que la displasia avanzada que indica que hay un riesgo considerable de formación de un cáncer.

Se manejan muchos parámetros histológicos para determinar la presencia de displasia en el epitelio oral, además de los clásicos bien recogidos en la última edición de la OMS sobre tumores de la cavidad oral, hay una serie de peculiaridades de la displasia o **SIN queratinizante** oral que la diferencian claramente de la displasia cervical uterina y que podrían resumirse en tres puntos:

- I. Para el diagnóstico de **SIN queratinizante** de alto grado no es necesario que las células con núcleos muy atípicos lleguen a los estratos más altos del epitelio. El pleomorfismo celular es importante y basta con que ocupe el tercio inferior del epitelio. Debido a que las lesiones queratinizantes tienen gran tendencia a presentar un aplanamiento y “maduración” celular hacia la superficie, traducido en células de citoplasmas amplios, queratinizados con núcleos que pueden ser muy poco o nada atípicos y no es necesario que las células con núcleos atípicos ocupen todo el espesor del epitelio.
- II. En las lesiones de **SIN queratinizante** oral la displasia puede adoptar formas sutiles. No siempre se puede establecer una equivalencia entre apariencia histológica y probabilidad de aparición de un carcinoma infiltrante. Con relativa frecuencia se encuentran en la boca lesiones con displasia poco evidente o sutil en continuidad con carcinomas microinvasivos. Este hecho se puede observar de manera excepcional en otros órganos, y existe incluso la posibilidad teórica de que un carcinoma se desarrolle sobre una mucosa de apariencia histológica normal, lo cual parece ser un fenómeno mucho más frecuente en la cavidad oral.
- III. La displasia queratinizante se manifiesta en muchas ocasiones en forma de **queratinización celular prematura**. La presencia de citoplasmas amplios, queratinizados en las porciones profundas del epitelio indica una maduración celular muy alterada y debe considerarse un signo inequívoco de displasia del epitelio. Esta queratinización prematura puede verse en forma de células disqueratósicas aisladas, o formando globos córneos intraepiteliales que son detalles histológicos bien reconocidos. Existe otro tipo de imagen menos conocida en forma de queratinización prematura difusa que ha resaltado especialmente Crissman y tiene una gran importancia para reconocer y entender mejor las lesiones premalignas del tracto aerodigestivo superior, y en concreto de la boca. Esta queratinización celular prematura y difusa es la que se esconde en muchos casos de displasia “leve”. Si se analiza con detalle estos epitelios tienen un aspecto “muy maduro”, con células de citoplasmas amplios, queratinizados, que muchas veces presentan núcleos casi normales o a lo sumo ligeramente aumentados de tamaño o exhibiendo pequeños nucleolos. Si aplicamos a estos casos los criterios clásicos de displasia cervical, llegaríamos a lo sumo a displasia ligera, pero si esta mucosa se compara con la normal o la de lesiones hiperqueratósicas no displásicas se hace evidente que la diferencia fundamental entre ambas radica en la excesiva queratinización de células de los estratos medio y bajo.

Conducta ante las LK

- Dado que las lesiones clínicas de leucoplasia pueden presentar un espectro diagnóstico que oscila desde una reacción inflamatoria hasta cambios benignos o malignos, determinar el tratamiento adecuado para una lesión concreta es una importante decisión clínica. El modo más eficaz de tomar esta decisión es obtener una o más biopsias de la lesión y solicitar una evaluación histopatológica por un patólogo especialista que tenga experiencia en lesiones bucales.

ERITROPLASIA (ER)

Esta lesión fue descrita por primera vez por Queyrat en 1911, como una lesión de color rojizo que se presenta en el glande, y posteriormente se descubren lesiones en la vulva y en la mucosa bucal, por eso también se le conoce como **Eritroplasia de Queyrat**.

En la mucosa oral suele ser una lesión asintomática que aparece en personas mayores fumadores, o en mujeres jóvenes sin antecedentes de los factores asociados al CEC.

Las definiciones de **ER** de la boca fueron evolucionando paralelamente a las de **LK**. Así, la OMS la define como: “Una lesión de la mucosa oral que se presenta como una placa o mancha roja brillante aterciopelada que no puede ser caracterizada clínicamente ni histopatológicamente como ninguna otra lesión” (1978). Lo que se enfatiza es que el término **ER** debe ser utilizado en sentido clínico y no histológico.

En 1994, en el simposium que se realizó en Uppsala sobre Lesiones precancerosas de la mucosa oral se discutió la definición mencionada y se enfatizó el uso del término clínico y que en su diagnóstico diferencial se debe descartar: 1) Etiología traumática (equimosis), 2) Vascular (hemangioma capilar) y 3) Inflamatoria (Por ejemplo gingivitis, glositis, etc.)

Epidemiología.

La **ER** de la cavidad oral es una lesión que tiene una incidencia muy baja si se le compara con la LK.

La **ER** se presenta más en mujeres después de los 30 años en encía, reborde alveolar y fondo del vestíbulo mientras que en los hombres se ha observado de preferencia en el piso de la boca, cara ventral de la lengua, en paladar blando y pilares del paladar.

Clasificación clínica

Se han descrito tres variedades de esta lesión basada en el aspecto clínico:

Eritroplasia homogénea. Se presenta como una mancha roja, brillante, aterciopelada, de límites netos, generalmente extensa, de consistencia blanda. Su ubicación más frecuente es en la cara interna de la mejilla y, rara vez, en la lengua y en el piso de boca. Pueden observarse áreas blancas, como también presentar zonas de superficie lisa y otras de aspecto granular.

Eritroplasia con áreas de leucoplasias. Presenta áreas eritematosas y menos brillantes que la variedad homogénea, además de áreas blancas. La zona de mayor frecuencia de localización es la lengua y piso de boca.

Eritroplasia moteada. Denominada así cuando el color predominante es el rojo, y el moteado blanco parece estar sobrepuesto. La consistencia es blanda, los límites irregulares y su superficie granular. Puede ubicarse en cualquier zona de la mucosa. Estas dos últimas variedades corresponden a la ya tratada leucoplasia erosiva, moteada o no homogénea.

ERITROPLASIA

La **Eritroplasia** clínicamente tiene un carácter muy ominoso y se corresponde histológicamente casi siempre con una displasia avanzada o CIS (Carcinoma in situ).

Histopatología

Casi la totalidad de los casos de **ER**, histológicamente muestran displasia en cualquiera de sus grados de severidad, carcinoma *in situ* o carcinoma invasor. Cuando corresponde a Ca in situ (Carcinoma intraepitelial no queratinizante) presenta un epitelio de escasas capas, bastante atrófico, en el que todos sus estratos están ocupados por células anaplásicas indiferenciadas que no sintetizan queratina y cuando el diagnóstico corresponde a un CEC invasor generalmente los islotes que se observan están compuestos por células muy indiferenciadas.

ERITROPLASIA

La incidencia de la Eritroplasia pura es muy baja, comparada con las lesiones leucoplásicas. En 1975, Waldron y Shafer notificaron 58 casos de eritroplasia de un total de 65.354 biopsias, lo que representa el 0,09%. Por otra parte, la gran mayoría de los casos de Eritroplasia corresponde histológicamente a displasia, carcinoma *in situ* y/o carcinoma invasor.

POTENCIAL MALIGNO DE LA ERITROPLASIA

En 1963, Pindborg notificó la potencialidad maligna de esta lesión, y más tarde, en 1975, fue corroborado por Waldron y Shafer, que informaron un 98% de carcinoma invasor, carcinoma *in situ* o displasias severas (en 58 casos de Eritroplasia).

Potencial maligno de la Eritroplasia

La ER ha sido mencionada como la lesión precancerosa altamente peligrosa debido a que generalmente diagnóstico histológico corresponde a carcinoma *in situ* o a carcinoma invasor.

En 1963, Pindborg notificó la potencialidad maligna de esta lesión, y más tarde, en 1975, fue corroborado por Waldron y Shafer, que informaron un 98% de carcinoma invasor, carcinoma *in situ* o displasias severas en 58 casos de eritroplasia.

Tratamiento de la Eritroplasia y Diagnóstico Diferencial

Al igual que para los casos de LK, es indispensable el correcto diagnóstico de la lesión, para lo cual se requiere realizar el diagnóstico diferencial con patología de manifestación clínica similar como: a) candidiasis eritematosa; b) liquen plano erosivo; c) penfigoide; d) candidiasis subprotésica; Sarcoma de Kaposi; alergia de contacto, etc. y en general estomatitis y gingivitis inflamatorias subagudas o crónicas de la mucosa oral.

El diagnóstico debe ser corroborado por biopsia, y posteriormente se indica obligatoriamente la remoción quirúrgica *in toto* del remanente de la lesión si acaso el patólogo ha informado malignidad intraepitelial.

Los controles de la lesión deben ser periódicos y más frecuentes que para los casos de leucoplasias.

Si el informe histológico indica la presencia de un CEC invasor, es imperativo derivar al paciente al oncólogo.

ERITROPLASIA DX DIFERENCIAL

- 1. Liquen Plano Erosivo**
- 2. Penfigoide**
- 3. Candidiasis Subprotésica**
- 4. Candidiasis Eritematosa**
- 5. Hemangioma capilar**
- 6. Sarcoma de Kaposi**
- 7. Gingivitis**
- 8. Estomatitis**
- 9. Alergia de contacto**

QUEILITIS ACTINICA

Conocida también como Elastosis solar o Queratosis senil, es una enfermedad caracterizada por los trastornos degenerativos que se producen asociados al proceso general de envejecimiento, que suceden en la piel y en el bermellón de los labios. Puede estar influenciada por factores hereditarios (como la coloración de la piel), y por exposición a elementos climáticos como el sol y el viento, condición que ha sido denominada piel de granjero o piel de marinero.

Etiología

La queilitis es inducida por la exposición crónica a la radiación actínica solar.

Aspectos clínicos

Esta lesión rara vez se presenta en la mucosa bucal, pero cuando aparece afecta con mayor frecuencia al labio inferior. Aunque no se limita al grupo de ancianos, se presenta mayoritariamente en esta edad. La piel comprometida se observa arrugada, seca, atrófica y flácida. En el labio puede haber queratosis moderada y poca definición del bermellón labial con la piel.

Histopatología

La principal característica microscópica de la queilitis actínica es la alteración del colágeno y de las fibras elásticas, fenómeno que se aprecia notablemente con técnica de hematoxilina-eosina, el tejido conjuntivo puede aparecer hialinizado lo que se ha denominado degeneración basófila, recubierto por epitelio con su estrato corneo engrosado que puede o

no presentar Displasia.

Potencial maligno

En muchos estudios se ha demostrado que los carcinomas del labio presentan un aumento de la cantidad de tejido elástico; es por esto que se ha sugerido que la queilitis actínica es un factor a lo menos predisponente del cáncer.

LIQUEN PLANO ORAL (LPO)

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria frecuente (causa no significativa), que se presenta con mayor frecuencia a la mucosa yugal, pero pueden afectar a la lengua, encías, paladar, tracto gastro-intestinal, mucosa genital, vaginal, vesical, laringe y conjuntivas. Se han descrito 3 formas de presentación clínica: forma reticular, forma erosiva y forma atrófica. La forma reticular, que la más frecuente, se caracteriza por el desarrollo de lesiones blanquecinas, reticulares, formando una red, que por lo general afecta de forma simétrica a ambas caras de la mucosa yugal,, pudiendo afectar a cualquier localización de la mucosa e incluso al borde bermellón de los labios. Esta forma reticular es con frecuencia asintomática, siendo un hallazgo casual durante el examen clínico. La forma erosiva es la que produce más síntomas, se caracteriza por áreas de diversos tamaños, erosivas, con úlceras superficiales cubiertas por una pseudomembrana, en el borde de las erosiones es posible observar el patrón blanco reticulado. La forma erosiva afecta con mayor frecuencia la porción posterior de la mejilla y las caras laterales de la lengua. La forma atrófica de liquen plano oral suele afectar a la mucosa gingival desarrollando placas atróficas que producen síntomas tras el contacto con ciertos elementos y durante la limpieza oral. Los pacientes con liquen plano oral tienen con frecuencia compromiso extraoral. Un 15-20 % tienen lesiones cutáneas de liquen plano y en un 25 % de mujeres se detectan lesiones a nivel de la mucosa vulvar o vaginal. La afectación genital en levaron es menos frecuente.

Se ha asociado el liquen plano oral con el desarrollo de neoplasias orales, con una frecuencia de entre 1 y 5 %, pero esta asociación tampoco esta bien establecida.

La malignización del LPO es controvertido desde el primer caso descrito en 1910 se han publicado varios estudios retrospectivos y series de casos en el que la transformación maligna del LPO varía entre el 0.4 % y 1.74 %. Sin embargo, siempre se ha cuestionado el diagnóstico inicial histológico de LP y la existencia de “Displasia Liquenoide” y si un Liquen Plano sufre una transformación maligna como el CEC o si ésta lesión estuvo expuesta a factores carcinogénéticos (como tabaco o alcohol) y que para originar cambios que dterminen la aparición de células neoplásicas.

En todo caso es necesario realizar un seguimiento de estos pacientes revelando cualquier signo de transformación maligna siendo lo más importante la pérdida de homogeneidad de la lesión.

FIBROSIS ORAL SUBMUCOSA (FOSM).

Enfermedad casi exclusiva de países asiáticos asociado al hábito de mascar nuez de areca combinada con betel, tabaco y otros elementos.

En la fase inicial la lesión de la boca es blanquecina, para adquirir posteriormente una apariencia marmórea. La mucosa se vuelve rígida, con limitación de abertura bucal dificultándose la ingestión de alimentos

La histología es patognomónica: epitelio con aumento de actividad melánica con hialinización subepitelial del corion. El epitelio presenta además alteraciones displásicas que posteriormente evolucionará a CEC.

GLOSITIS SIFILÍTICA

La sífilis se ha considerado tradicionalmente un factor favorecedor del desarrollo del carcinoma oral. Las lesiones inflamatorias y cicatrizales crónicas de la sífilis terciaria guardan una relación lógica con la aparición del carcinoma, al igual que sucede en las tuberculosis o en el lupus eritematoso discoide crónico. Aunque la baja incidencia de la sífilis tardía motiva que desde hace años no se considere un agente etiológico relevante (Altini et al, 1989), continúan produciéndose caso esporádicos de carcinoma oral en pacientes con sífilis terciaria, sobre todo en la mucosa lingual.

No obstante, resulta difícil evaluar la relación directa entre la infección sifilítica y el carcinoma oral, dada la escasez de casos actuales y la posible coexistencia de diversos agentes etiológicos asociados entre sí, por ejemplo la exposición solar, el alcohol y el tabaco, también implicados en cánceres atribuidos a otros trastornos inflamatorios, como el líquen plano oral.

Esta relación entre infección sifilítica y cáncer oral ha sido apoyada por estudios recientes, como el de Michalek et al, quienes demuestran un incremento significativo del cáncer oral y específicamente del cáncer de la lengua en una cohorte de 16.420 personas diagnosticadas de sífilis en Nueva York entre 1972 y 1987 (Michalek et al, 1994) y el de Dickenson et al, quienes encuentran una serología de sífilis positiva en el 8 % de 63 pacientes con tumores de la lengua en Cleveland (Dickenson et al, 1995).

Aunque los datos epidemiológicos sugieren que infección sifilítica activa es en la actualidad un hallazgo infrecuente en los pacientes con carcinoma oral y su importancia puede continuar descendiendo, parece prudente realizar un estudio serológico para lúes en los pacientes con carcinoma oral, sobre todo en los localizados en la lengua (Dickenson et al), 1995).

CARCINOMA ESPINO CELULAR INVASOR

Epidemiología. Existe una variación enorme en la distribución geográfica del CEC de la mucosa oral. En general entre los negros de África, la incidencia de cáncer bucal es muy baja. En Asia, el problema máximo se sitúa en la India, (corresponde aproximadamente al 50% de todos los cánceres) aunque depende de la región que se está estudiando. En Japón es muy escaso. En EE.UU. la tasa de incidencia varía en los distintos estados y también dentro de una misma región. En América Latina, al parecer Colombia y Brasil son los países que tienen mayor cantidad de cáncer de la boca. En Chile hay consenso en que representa al 5% de todos los cánceres del organismo. Es necesario enfatizar la confusión que existe en muchas estadísticas al incluir o no el labio, ya que como veremos sus factores asociados están más relacionados con el cáncer de la piel que con el de la mucosa oral, y es esta situación la que provoca distorsión en las cifras, considerando que entre la población de raza blanca, representa el 25% a 30% de todos ellos, cuando se le incluye entre los cánceres de la cavidad oral.

También conviene destacar que existe enorme variación en la localización anatómica dentro de la boca. Hay sitios más vulnerables a la iniciación de la enfermedad y así entonces más correcto analizar el problema por cada zona, teniendo además en cuenta que también hay diferencias en la presentación clínica, distribución por género, etc., aunque se comprende que la variedad histológica es similar.

Factores etiológicos asociados. Aún no está establecida la etiología precisa del CEC de la boca. Probablemente la transformación maligna del epitelio se debe a un proceso multifactorial en que participan varios elementos cuya importancia está en estudio.

Sin embargo, múltiples estudios y la experiencia indican, la existencia de variados factores que se repiten, y que dependen del sitio anatómico en que se ha localizado la enfermedad. A continuación examinaremos los que consideramos más importantes:

Exposición solar: Determinadas actividades laborales exponen a los individuos a ciertos carcinógenos físicos y químicos. El cáncer de labio, al igual que el de la piel expuesta, está asociado a exposiciones prolongadas al sol (sin embargo, en nuestra experiencia un grupo importante de individuos con cáncer de labio desarrolló su vida en actividades sin exposición solar). En todo caso esta localización la presentan personas de actividades laborales de tipo rural (campesinos) y también pescadores artesanales.

Es un hecho probado que los rayos ultravioleta dan lugar a una mayor incidencia, no sólo en carcinomas espinocelulares, sino también a carcinomas basocelulares, variedad histológica que no se presenta en la mucosa oral y a melanomas malignos. También es conocida la situación de las personas de tez clara que tienen mayor predisposición a desarrollar estos tipos de cáncer cuando se exponen excesivamente, a diferencia de la tez oscura, en quienes la melamina cutánea actúa como protector absorbiendo la LUV constituyente de la luz solar.

Consumo de cigarrillo. Se considera el factor asociado más importante. En todas las estadísticas internacionales y en la experiencia propia se menciona al tabaquismo asociado

al cáncer de mucosa oral, está establecido que los fumadores tienen un riesgo considerablemente mayor que los no fumadores, así también se conoce que numerosos componentes del tabaco como los hidrocarburos son cancerígenos. Debe mencionarse además, que en aquellas zonas del mundo donde se practica el hábito de fumar *al revés*, la frecuencia de cáncer es mucho mayor, sobre todo en el paladar.

Otra forma de consumo de tabaco es a través de la masticación, depositándolo en el vestíbulo, en contacto con las caras internas de las mejillas, factor importante para el desarrollo de cánceres en esta localización.

Consumo de alcohol. Es importante en la aparición del cáncer del piso de la boca, ya que prácticamente todos los pacientes que presentan esta localización son bebedores excesivos. Aunque algunos investigadores indican este factor como primordial, otros sin embargo, le atribuyen un papel secundario y lo consideran como un cofactor. Posiblemente el efecto combinado del alcohol y tabaco provoque un sinergismo para contraer la enfermedad. De todas maneras, como la mayoría de los bebedores excesivos son grandes fumadores, es difícil valorar el rol del alcohol en forma separada.

Factores nutricionales. No se ha demostrado una mayor frecuencia de cáncer oral en individuos con deficiencias nutricionales, pero es conocido que ciertas avitaminosis provocan cambios en el epitelio que podrían asociarse al cáncer. Por otra parte, la deficiencia de hierro mencionada como posible factor etiológico no ha sido demostrada como tal, aunque en el síndrome de Plummer Vinson se ha encontrado una mayor frecuencia de cáncer de lengua, del cual la anemia ferropiva es un signo conocido.

Presencia de liquen plano. En nuestro medio no hemos observado la malignización de un liquen. Sin embargo, este hecho está informado en la literatura, pero no corresponde a un factor etiológico en sí, sino más bien que las lesiones provocadas en la mucosa constituirán un factor predisponente (mayor información sobre este aspecto en el Capítulo 9: Diagnóstico diferencial de las leucoplasias con otras lesiones blancas).

Sífilis. Se mencionan en la literatura dos aspectos en que tendría participación este factor. El primero se refiere a que un porcentaje no despreciable de estos pacientes (como máximo en un trabajo se menciona un 19%) tenían antecedentes de sífilis. El otro aspecto tiene relación con la “glositis intersticial” de la sífilis terciaria que provoca atrofia del epitelio, que lo condiciona para hacerlo más vulnerable a la acción de los factores desencadenantes o precipitantes del cáncer bucal.

Fibrosis submucosa. La enfermedad es casi exclusiva de la India, Paquistán y Birmania. Esporádicamente se informan casos en otras latitudes. En nuestro medio nunca la hemos observado. La mencionamos por su asociación con el cáncer de boca en la India, que como se dijo es de gran prevalencia. Se describe a la fibrosis submucosa como una lesión destructiva, en que existe posterior colagenización del tejido conjuntivo subyacente; es un epitelio que previamente sufre atrofia y posterior displasia intraepitelial para transformarse en cualquier momento en carcinoma invasor. Clínicamente la mucosa se vuelve blanca y aparece afectando la cara interna de mejillas, paladar blando, labio y lengua.

Irritación crónica. Provocada por prótesis en mal estado, obturaciones desajustadas, bordes filosos de piezas dentarias deterioradas o de obturaciones; ganchos de prótesis semidestruidas, etc. Aunque ninguno de ellos ha sido demostrado como factor etiológico en sí, se les atribuye una coparticipación al actuar como irritantes crónicos en individuos con predisposición al cáncer, sobre todo en la cara interna de las mejillas y en el borde de la lengua.

Virus: Los primeros reportes de una posible asociación con el virus herpes *simplex* (VHS) se basaron en pacientes que desarrollaron un carcinoma de labio en el sitio donde previamente presentaron lesiones herpéticas recurrentes, pero este hecho fue considerado circunstancial. Posteriormente, se ha encontrado la existencia de elevados títulos de anticuerpos antiVHS, en algunos pacientes portadores de leucoplasias y cáncer oral. En este último tiempo, las técnicas de hibridación *in situ* han permitido mayores avances en este aspecto, aunque a la fecha no hay resultados definitivos.

Inmunosupresión. En estados de inmunodeficiencia crónica han sido documentados una incidencia mayor de cánceres bucales.

Los pacientes enfermos de SIDA y en plansplantados de órganos presentan un riesgo (no muy alto) de desarrollar CEC de la mucosa oral y un alto riesgo de desarrollar Sarcoma de Kaposi y Linfoma de Hodgkin.

Se producirían por una disminución de la inmunovigilancia tumoral, destrucción de los Linfocitos TCD4 por el VIH y la depleción por la ciclosporina (transplantados) para impedir el rechazo.

En cuanto al CEC los parámetros clínicos son diferentes, se trata generalmente de procesos agresivos y rápidos. Aunque se han descrito LK en transplantados no existen aún datos sobre el potencial maligno.

El constante incremento de personas transplantadas nos debe preocupar en conocer e identificar de secuencias clínicas e histológicas para prevenir y diagnosticar precozmente estas lesiones.

Aspectos clínicos del CEC Invasor

Es importante recalcar , que un C.E.C. invasor puede ocultarse tras una **Leucoplasia** o una **Eritroplasia** o una **combinación de ambas** y también hay que tener presente que la gran mayoría de los pacientes con lesiones más avanzadas mencionan o recuerdan la presencia de estas áreas blanquecinas o rojizas previamente.

Sin embargo lo habitual es que el paciente consulta en etapas tardías y en general en ese momento el aspecto clínico se manifiesta en dos aspectos:

a. Carcinoma espino celular ulcerado (úlceras cancerosas) en el que se aprecia una interrupción de la continuidad del epitelio en forma de cráter de bordes abultados e indurados y generalmente asombrosamente indoloro. La induración de los bordes se prolonga hasta 2 veces el área de la mucosa afectada no comprometida por la lesión, es decir, está recubierta por mucosa normal.

b. Carcinoma de crecimiento verrucoso exofítico que presenta a menudo una superficie papilomatosa pero que hacia la profundidad presenta la induración descrita para la presentación anterior.

En general estas son las presentaciones de un C.E.C. en cualquier parte de la boca, pero existen sutiles diferencias si se analizan los distintos sectores anatómicos de ésta.

En nuestra experiencia hay gran concordancia en el diagnóstico clínico e histopatológico, pero debemos advertir que la gran mayoría de los enfermos han sido pesquisados en etapas tardías de su enfermedad, momento en que presentaban una gran ulceración y donde evidentemente el diagnóstico clínico no reviste gran dificultad. Con respecto a esto, es importante el relato de los pacientes sobre la lesión que presentaban antes de la ulceración. Es así que de 89 pacientes entrevistados interrogados por nosotros, 55 sólo recordaban la úlcera, nueve dijeron haber presentado manchas blancas (compatibles con leucoplasias), seis relataron zonas rojas (compatibles con eritroplasia), seis alteraciones en el labio (compatibles con queilitis) y uno recordó haber tenido diagnóstico de candidiasis.

Consideramos importante estos antecedentes desde un punto de vista educativo, en relación al desconocimiento por parte de la población de las lesiones precancerosas que tal vez podrían haber sido detectadas por el propio paciente en etapas en que la enfermedad habría tenido un mejor pronóstico.

LOCALIZACIONES DEL CÁNCER DE LA MUCOSA ORAL

LABIO (BORDES BERMELLONES). Indudablemente el cáncer del labio inferior está más asociado a los cánceres de la piel que a los de la boca y entonces, el grupo de alto riesgo está constituido por individuos rubios, de tez clara y ojos azules.

Hay diferencias notables si se compara el labio superior con el labio inferior.

LABIO INFERIOR. Prácticamente todos los cánceres de labio corresponden a esta zona. Siendo afectados mucho más los hombres que las mujeres en una proporción mayor a 4:1 en nuestro medio.

LABIO SUPERIOR. Esta es una de las localizaciones menos frecuentes de acuerdo a la literatura y a nuestra experiencia.

Clínicamente, tanto en el labio superior como en el inferior se presenta como una extensa ulceración de bordes indurados o una masa exofítica, que muchas veces se ha desarrollado sobre una queilitis actínica previa. La evolución es lenta y las metástasis son relativamente tardías, de ahí su buen pronóstico relativo. La lesión más complicada para el diagnóstico diferencial es el Queratoacantoma.

Resultados obtenidos del estudio de 289 casos de cáncer de la boca en pacientes chilenos.

	Hombres	Mujeres	Total
Localizaciones anatómicas			
Labio inferior	56	10	66
Labio superior	5	5	10
Piso de boca	48	4	52
Encía superior	3	1	4
Encía inferior	19	11	30
Borde derecho lengua	21	7	28
Borde izquierdo lengua	12	6	18
Base derecha lengua	10	1	11
Base izquierda lengua	4	-	4
Cara ventral lengua	7	2	9
Cara dorsal lengua	4	3	7
Paladar duro	4	4	8
Paladar blando	11	1	12
Carrillo izquierdo	2	2	4
Carrillo derecho	4	5	9
Trígono retromolar izquierdo	4	1	5
Trígono retromolar derecho	3	1	4
Comisura derecha	1	-	1
Comisura izquierda	1	-	1
Sin localización	6	-	6

CARA INTERNA DE LA MEJILLA - CARA INTERNA DEL LABIO. Es una de las localizaciones más frecuentes en la india junto con la del paladar, al depositarse betel o tabaco en esta área.

En nuestro medio, esta localización es poco frecuente y se desarrolla sobre áreas leucoplásicas o eritroplásicas previas como una gran ulceración que puede comprometer la piel. En algunas oportunidades es posible detectar, como factor asociado, una irritación crónica producida por coronas semidestruidas con bordes filosos. En la literatura también se han informado casos en que los pacientes adquieren el hábito de depositar plásticos y otras sustancias cancerígenas sobre estas áreas.

COMISURA LABIAL. Hay una asociación muy indirecta con candidiasis bucal. En nuestra experiencia hemos comprobado que alrededor de una queilitis angular, en el área bucal, puede desarrollarse una lesión blanca. En pacientes portadores de prótesis superior de acrílico, totales o semitotales, y con la dimensión vertical alterada. Entonces, probablemente la candidiasis condiciona la aparición de la lesión llamada actualmente candidiasis hiperplásica (ex leucoplasia candidiásica), que eventualmente podría cancerizarse dando origen a una lesión que puede propagarse a la piel y/o a la cara interna de la mejilla.

PISO DE LA BOCA. Se presenta casi siempre en personas de edad mediana o avanzada. Es muy agresivo localmente. Esto dificulta establecer el sitio de origen cuando se detecta en fase avanzada, incluso puede comprometer la musculatura de la lengua, provocando inmovilidad y dificultad para hablar. Sus metástasis son rápidas y casi siempre existen al momento del diagnóstico. Como todos los cánceres de la mucosa oral, es asintomático en sus primeras etapas. Es precedido por lesiones leucoplásicas, eritroplásicas o una combinación de ambas, que empiezan a crecer, se induran y ulceran.

De difícil tratamiento y mal pronóstico se presenta casi siempre en pacientes bebedores excesivos, que a su vez suelen ser grandes fumadores.

LENGUA. En nuestra experiencia el cáncer de lengua es el de más alta frecuencia, siendo los hombres más afectados que las mujeres. Casi siempre detectados tardíamente en nuestro medio, se presenta como una gran úlcera con resabios leucoplásicos, asombrosamente indoloro, lo que muchas veces provoca que la primera consulta del paciente sea la pérdida de la movilidad de la lengua.

Si bien la mayoría de los cánceres de lengua que hemos visto se presentan como una gran úlcera de bordes indurados, en algunas oportunidades lo hemos observado como una masa exofítica también indurada, y excepcionalmente, como pequeñas leucoplasias o eritropiasias asintomáticas e insospechadas para el paciente y que histológicamente resultaron ser cánceres invasores. Prácticamente todos los cánceres de la lengua se localizan en los bordes y casi siempre en el tercio medio de éstos.

En cuanto a los factores asociados, los pacientes son casi siempre fumadores, algunos bebedores, y los menos presentan algún factor irritativo traumático que afecta el borde de la lengua, tales como bordes filudos de piezas con obturaciones, semidestruídos, o bien retenedores de prótesis quebradas.

Al igual que la ubicación en el piso de la boca su pronóstico es sombrío y su tratamiento complejo.

CÁNCER DEL PALADAR. A la inversa de lo que sucede en la India y en algunas partes de Colombia, el CEC del paladar en nuestro medio es de los menos frecuentes, al igual que en EE.UU. Nosotros hemos visto en el paladar mucho más adenocarcinomas que CEC. Sin embargo, es importante recordar que en aquellos países con gran cantidad de esta variedad de cáncer en el paladar se acostumbra fumar *al revés*.

Clínicamente se presenta como úlceras de bordes indurados con historias previas de eritropiasias o leucoplasias y en algunas oportunidades lo observamos como una eritroleucoplasia que abarcaba todo el paladar, sin zonas induradas ni ulceradas. Curiosamente no invaden la cavidad nasal, aunque provoquen metástasis; el primario crece más bien lateralmente.

TRÍGONO RETROMOLAR Y PILARES AMIGDALIANOS. Al igual que el resto de los cánceres de la boca se presentan asociados a lesiones leucoplásica o eritroplásicas. Es más frecuente en los grandes fumadores. Indoloro por mucho tiempo, el enfermo consulta por

primera vez acusando molestias en la garganta.

ENCÍA Y REBORDE ALVEOLAR. Es conveniente hablar independientemente de ambas localizaciones; en el caso del cáncer de la encía, nuestra experiencia nos ha indicado que en muchas oportunidades el odontólogo lo ha confundido con una enfermedad periodontal, porque es muchos pacientes el primer síntomas es el aflojamiento de los dientes que están rodeados por tejido tumoral rojizo (eritroplásico) y que ha destruido el soporte óseo de la pieza dentaria, lo que compromete el pronóstico al afectar el hueso. Dicha situación debe evaluarse mediante examen radiográfico, para identificar claramente el tamaño del tumor.

Cuando hablamos de cáncer de reborde nos referimos al área desdentada donde alguna vez existieron piezas dentarias. Hemos observado que muchas veces en pacientes portadores de prótesis totales o semitotales, se ha desarrollado el cáncer y ha provocado molestias en la estabilidad del aparato artificial, situación que motiva al paciente a recurrir a su dentista.

En relación al cáncer de los rebordes desdentados, es también importante hacer notar que muchos de ellos se han desarrollado en rebordes inferiores detrás de los premolares, precedidos por una leucoplasia presente desde hace mucho tiempo. Esta situación es un hecho corriente de encontrar en clínica y, por lo tanto, estas leucoplasias deben ser observadas con mucha atención y/o eliminadas.

ASPECTOS HISTOLÓGICOS DEL CEC

La evolución del CEC comprende dos etapas. La primera es intraepitelial y corresponde a la aparición de células atípicas junto con alteraciones generales del epitelio, que se conocen con el nombre de displasia intraepitelial y carcinoma *in situ*. Este aspecto fue debidamente analizado en el Capítulo 8: Precáncer de la mucosa oral. Aquí nos referimos a la segunda etapa del CEC denominada *invasora*, que se caracteriza por el desborde de las células atípicas desde la membrana basal hacia el espesor del corion subyacente. Estas células epiteliales neoplásicas formarán ahora nidos, islotes o columnas que en conjunto recuerdan al estrato espinoso de los epitelios pluriestratificados; de ahí su nombre de *espinocelular*. Cuando estos islotes o masas presentan abundantes perlas de queratina y se pueden identificar claramente las tonofibrillas, se habla de *CEC bien diferenciado*. Cuando hay esbozo de perlas de queratina o éstas son escasas, y lo mismo sucede con las tonofibrillas, se habla de CEC medianamente diferenciado, y cuando la situación morfológica descrita es mínima se habla de CEC pobremente diferenciado.

En algunas ocasiones el patólogo habla de CEC con microinvasión, dando la impresión que se ha detectado en una fase precoz, esto significa que sólo existen algunos islotes muy pequeños de células neoplásicas en el tejido conjuntivo y que ha concluido que estas células han sobrepasado la membrana basal. Esta situación en nuestra experiencia se convierte en un arma de doble filo, dado que en la práctica comprobamos que en situaciones mínimas ya puede haber compromiso ganglionar.

DEFENSA DEL HUÉSPED FRENTE AL CEC

El paso de células neoplásicas al corion subyacente ensombrese el pronóstico. Sin embargo, debemos considerar que en esta etapa, mientras las células tumorales están proliferando localmente y poseen enzimas colagenazas que pueden degradar las paredes de los vasos, se dirigen hacia ellas células del sistema inmunitario que probablemente actúan en forma solidaria y coordinada entre las invasoras que llevan antígenos marcadores de superficie distintivos. Probablemente a este nivel, intervienen tres categorías celulares básicas:

- a) Células T citotóxicas específicamente sensibilizadas y capaces de reconocer antígenos tumorales.
- b) Células citolíticas naturales (NK = *natural Killer*): encargadas de destruir a las células tumorales sin una sensibilización específica.
- c) Macrófagos.

La importancia práctica de la situación descrita en lo que se refiere a la inmunidad tumoral, podrá plantear en el futuro estrategias de inmunoterapia que podrían revolucionar los esquemas de tratamiento clásico.

De todas maneras, los principales problemas clínicos que presenta el CEC de la mucosa oral, son la invasión local y las metástasis. En cuanto a la invasión local, el CEC no reconoce límites normales, e incluso siempre es necesario extirpar un margen considerable de tejido aparentemente sano, porque la experiencia demuestra que las piezas anatómicas que se estudian postquirúrgicamente, poseen casi siempre islotes de células epiteliales neoplásicas muy alejadas de la lesión central. La invasión local no debe confundirse con metástasis, ya que la primera es consecuencia del desborde de la membrana basal que es el paso previo al carcinoma invasor, mientras que las metástasis son implantes neoplásicos sin continuidad directa con el cáncer primario.

En esta etapa, es decir cuando las células neoplásicas están ya en el tejido conjuntivo vascular subyacente, tienen la capacidad de penetrar en los vasos linfáticos y probablemente en los sanguíneos, aunque se acepta que la primera vía es la más factible para este tipo de cáncer. Sin embargo, es necesario tener presente las múltiples relaciones entre los dos sistemas y el hecho de que finalmente, el sistema linfático drena en las venas cavas. En todo caso, esto significa que existe un lapso de tiempo entre el desborde epitelial y la presencia de células malignas en el torrente venoso.

Así entonces los ganglios linfáticos del cuello actúan de barrera, al menos por un tiempo, y algunas células cancerosas probablemente son destruidas, quizás mediante una respuesta inmune específica frente al tumor. Este proceso de crecimiento de células cancerosas dentro del ganglio y la proliferación de células T provoca el aumento de tamaño del mismo. La condición clínica se denomina nódulo (N) y como se verá más adelante es fundamental para establecer el estadio de la enfermedad, aunque en la práctica muchos oncólogos irradian las cadenas ganglionares aun sin evidencia clínica de compromiso ganglionar, basándose en el hecho de que muchas veces es factible comprobar que histológicamente existe invasión microscópica, imposible de detectar clínicamente.

Superadas las barreras ganglionares, las células neoplásicas alcanzan el torrente venoso convirtiéndose en émbolos, que llegan al corazón quien a su vez los envía a los pulmones donde, generalmente, se establecen las metástasis, aunque es posible encontrarlas en otros sitios en que la vía de diseminación aún no está muy clara .

TNM Y ESTADIOS

A continuación, nos referimos al estadiaje que se utiliza para indicar el compromiso de diseminación del cáncer oral al momento de la consulta, considerando la situación del tumor primario en cuanto a su tamaño y compromiso con estructuras vecinas por invasión directa. Debemos consignar que en muy raros casos puede presentarse la situación de que no haya evidencia de tumor primario y sin embargo existan metástasis (To).

El aspecto descrito para el sitio primario se consigna con la letra T.

El compromiso de los nódulos cervicales, que se obtienen mediante examen clínico del cuello, se consigna con la letra N.

Cuando hay compromiso a distancia se emplea la letra M

Esta clasificación se conoce como TNM. Así entonces, el estadiaje de un CEC está dado por las tres situaciones descritas.

T	=	tamaño del tumor primario
TO	=	sin evidencia de tumor primario
Tis	=	carcinoma <i>in situ</i>
T1	=	tumor primario < 2 cm
T2	=	tumor primario > 2 cm ó < 4 cm
T3	=	tumor primario > 4 cm
T4	=	tumor primario > 4 cm con la invasión de estructuras profundas, piel o hueso cortical.
N	=	ganglios (metástasis cervical)
NO	=	sin positividad clínica de ganglios
N1	=	ganglio único homolateral < 3 cm
N2a	=	ganglio único homolateral > 3 cm y < 6 cm
N2b	=	ganglio homolaterales múltiples todos < 6 cm
N3a	=	ganglio(s) homolateral(es), al menos 1 > 6 cm
N3c	=	sólo ganglio contralaterales
M	=	metástasis a distancia
MO	=	sin metástasis conocida
M1	=	metástasis a distancia presente

Estadios

EI	=	T1 NO MO
EII	=	T2 NO MO
EIII	=	T2 NO MO; T1, 2 ó 3, N1, MO
EIV	=	T4, cualquier N, MO; cualquier T, N2 ó N3, MO; cualquier T, cualquier N, M1.

RIESGO DE CÁNCER ORAL Y MARCADORES MOLECULARES

El diagnóstico de las lesiones precancerosas empieza con el examen clínico, pero el estudio histopatológico es el que proporciona la información de si existe displasia (que hace referencia a diversas alteraciones del normal desarrollo y maduración de un tejido, en particular epitelial) y cuál es el grado de la misma. Este término orienta hacia el potencial o riesgo de malignización (más o menos elevado) de la lesión en cuestión. Sin embargo, los datos que aportan el examen clínico y el estudio histopatológico rutinario no son totalmente satisfactorios. Por esta razón, numerosos investigadores estudian la posibilidad de emplear, de una forma selectiva, otros exámenes más específicos, que permitan valorar las alteraciones celulares.

Se postula que el desarrollo del cáncer es el resultado de la acumulación de errores genéticos en un mismo tejido, donde también se encuentran implicadas la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores). Estudios estadísticos de aspectos moleculares sugieren que hacen falta entre 6 y 10 alteraciones genéticas, para que se produzca una transformación maligna de la mucosa oral. Existen diferentes tipos de marcadores celulares y tisulares, que, desde una perspectiva molecular, pueden proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y en el estudio histopatológico. Ver cuadro.

Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares

- **Marcadores de crecimiento tumoral**
- **Marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral**
- **Marcadores de angiogenesis**
- **Marcadores de invasión tumoral y potencial metastático**
- **Marcadores celulares de superficie**
- **Marcadores intracelulares**
- **Marcadores de queratinización anómala**
- **Productos del ácido araquidonico**
- **Enzimas**

El proceso de carcinogénesis es multifactorial y requiere la acumulación de múltiples alteraciones genéticas en las células epiteliales. La inclusión de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico patológico de las biopsias, tanto de lesiones precancerosas como de carcinomas de células escamosas, pueden mejorar ostensiblemente la detección de alteraciones invisibles al microscopio. Ello facilitará una terapia más eficaz en casos donde se detecten alteraciones genéticas en la mucosa oral. En un futuro próximo se podrá identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer oral. Recientemente se ha descrito un modelo preliminar de progresión genética para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Este modelo se basa en detectar las alteraciones genéticas presentes en las lesiones premalignas de cabeza y cuello y la progresión genética hallada en las zonas adyacentes. Mediante este modelo se conocen ciertas características genéticas de las lesiones premalignas, que, si no se tratan en un plazo limitado de tiempo, se convertirán en lesiones cancerosas agresivas .

Las investigaciones bioquímicas y de biología molecular que definen los marcadores de evolución de las lesiones premalignas y malignas servirán también para evaluar su pronóstico o la eficacia de los tratamientos. Existen diversos marcadores tisulares. Uno de ellos es la actividad de la telomerasa, cuya cuantificación puede ser un parámetro futuro para el diagnóstico y determinación del pronóstico de las lesiones premalignas y malignas de la mucosa oral. Queda por demostrar que la combinación de la expresión de la integrina $\alpha_v\beta_6$ con otros posibles marcadores tumorales sea un instrumento útil en la predicción de la transformación maligna de las lesiones de la mucosa oral. Las aberraciones del gen p53 son las alteraciones genéticas más comunes en el cáncer oral, si bien no bastan para justificar el desarrollo del mismo. Pero el papel de esta proteína en el cáncer oral tiene una especial relevancia, por sus implicaciones clínicas .

En conclusión, deben continuar y ampliarse las investigaciones en todos los ámbitos mencionados, o en otros nuevos, para conseguir que el estudio del genoma y de los factores relacionados pueda llevarse a cabo mediante técnicas más sencillas y más baratas, que puedan aplicarse en los protocolos diagnósticos rutinarios.

OTROS CÁNCERES DE LA MUCOSA BUCAL

VARIETADES DEL CEC

- a. **Carcinoma Fusocelular:** Variedad poco frecuente del CEC. Histológicamente mal diferenciado con presencia de islotes invasores formados por células atípicas fusiformes pero de estirpe epitelial. Su pronóstico es peor que el CEC clásico.
- b. **Carcinoma Adenoescamoso:** Es una neoplasia maligna extremadamente poco común que se origina simultáneamente de la superficie del epitelio de la mucosa y el epitelio tubular de una glándula salival. Su histología presenta áreas escamosas y áreas de aspecto de Adenocarcinoma (aspecto glandular). Los pocos casos descritos informan que esta neoplasia es altamente agresiva y de mal pronóstico.
- c. **Linfoepitelioma :** El empleo de este término sólo está justificado por su amplia utilización; en realidad se trata de una denominación incorrecta, pues el tumor es una variedad de CEC. Las células son de tamaño intermedio y están dispuestas en masas bastante compactas o en hileras unidas en forma laxa; también pueden aparecer aisladas. Los núcleos son pálidos, redondos u ovales, con nucléolos bien visibles. En algunas de estas neoplasias se producen focos de diferenciación espinocelular. El tumor se origina en zonas ricas en tejido linfoide, como las amígdalas y el tercio posterior de la lengua, y en general presenta un estroma linfoide.

CARCINOMA BASOCELULAR.

El Carcinoma Basocelular es la neoplasia cutánea maligna más frecuente. Anteriormente se le denominaba epitelioma Basocelular debido a que el riesgo de metástasis –si existe- es extremadamente bajo, sin embargo su capacidad de destrucción local especialmente en ciertas localizaciones como el surco nasogeniano o la región preauricular, es alta. El tumor es frecuente y su incidencia está en aumento, en 1995 en los USA hubo 1200000 casos en el reino unido ha existido un aumento del 238 % en los últimos 14 años. El riesgo de desarrollar un carcinoma basocelular es alto, un 40 % población desarrollara 1 antes de los 85 años. La exposición solar es un factor determinante y el daño solar se produce en edades tempranas, la exposición UV antes de los 20 años inicia la carcinogenesis que dará lugar al desarrollo del carcinoma 40-60 años más tarde. Los carcinomas basocelulares se originan a partir de las células basales interfoliculares y a diferencia del carcinoma epidermoide se originan sin existir lesión precursora previa. En los carcinomas basocelulares se han detectado mutaciones en dos genes, el p53 y el PTCH. Las mutaciones en el gen p53 están inducidas por la radiación ultravioleta y se observa en los basocelulares esporádicos. Las mutaciones en el PTCH se observan especialmente en los basocelulares asociados al síndrome del nevus basocelular y menos frecuentemente en el Basocelular esporádico.

Clínica: Es una neoplasia que afecta predominantemente a personas entre los 30 y los 70 años, en piel con daño solar crónico en forma de elastosis, telangectasias y queratosis actínicas, afecta predominantemente a áreas expuestas al sol como la piel peribucal y puede tener varias formas clínicas.

1. **Nodular y ulcerativo** (45-60 %): pápula o nódulo perlado, translúcido de crecimiento lento, con episodios de ulceración y hemorragia. Con frecuencia adopta el aspecto clínico de una úlcera rodeada de un margen sobreelevado y perlado (ulcus rodens).
2. **Infiltrativo (tipo morfec)** (4-17%) placa amarillenta semejando una placa de morfea, con intenso componente fibrótico. Esta variante se caracteriza por la existencia de márgenes poco definidos. Esta forma es difícil de tratar ya que los márgenes del tumor se extienden más allá de lo que clínicamente se puede observar.
3. **Forma superficial:** (15-35 %) placas eritematosas con ulceraciones superficiales de borde perlado, de crecimiento lento, localizado predominantemente en tronco. El examen detallado de estas lesiones suele demostrar que en el borde de la lesión existe un borde perlado.
4. **Pigmentado:** Tanto el carcinoma basocelular superficial como el nodular pueden tener pigmento y plantear problemas diagnósticos clínicos con el melanoma.
5. **Otros:** Síndrome del nevus Basocelular: Síndrome de herencia autosómica dominante y asociación de basocelulares múltiples, quistes odontogénicos, pits palmares y alteraciones óseas. Se ha relacionado con la presencia de mutaciones del gen PTC localizado en el cromosoma 9q.

El carcinoma Basocelular es único y puede tener un crecimiento lento que puede durar años. La ausencia de capacidad de producir metástasis parece relacionada con la interrelación entre el tumor y el estroma fibroblástico que lo rodea. Su capacidad de crecimiento y de infiltración vendría determinada por el patrón de actividad proteolítica del tumor.

Diagnóstico: El método más adecuado de confirmar el diagnóstico de carcinoma Basocelular es la realización de una biopsia.

El **estudio histopatológico** de los carcinomas basocelulares muestran proliferación tumoral de nidos y cordones de células basaloides (células de pequeño tamaño con núcleo redondo u oval, uniforme, oscuro y escaso citoplasma) que mantienen contacto con la epidermis e invaden dermis rodeados de un estroma rico en mucina, lo que hace que con frecuencia exista una separación artefacta entre el estroma y los nidos tumorales. Es también característica la observación en los nidos tumorales la disposición periférica de las células en empalizada. La forma morfeiforme de carcinoma Basocelular se caracteriza por la presencia de un estroma denso y fibroso y la porción tumoral está constituida por cordones tumorales finos y pequeños.

Tratamiento: El tratamiento ha de tener objetivos terapéuticos y cosméticos. Los índices de curación varían en relación con la técnica, la experiencia del cirujano, tipo y tamaño

de tumor y la localización. La técnica utilizada con más frecuencia es el curetaje y coagulación utilizada con frecuencia en tumores de menos de 1.5 centímetros. La extirpación simple da índices de curación cercanos al 95 %. La cirugía de Mosh es una técnica quirúrgica que consiste en la extirpación tumoral con control operatorio de los márgenes de extirpación. Tiene unos índices de curación cercanos al 99 %, estando especialmente indicada en los tumores recidivados, en ciertas localizaciones (región preauricular, surco nasogeniano) y en el tipo histológico morfeiforme en el que las recidivas son muy altas. La cirugía de Mosh consiste en la realización de extirpaciones seriadas con control a través de cortes por congelación. Se realiza de esta manera en un 45 % de los pacientes que desarrolla un carcinoma Basocelular desarrollará otro carcinoma Basocelular en los 3 años siguientes y también presentan un riesgo mayor de desarrollar un carcinoma epidermoide (El 6 % en los 3 años siguientes) por lo que estos enfermos deben ser sometidos a control periódico y aconsejarles sobre las medidas de protección.

Síndrome del carcinoma Basocelular nevoide: Este es un síndrome de herencia autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de carcinomas basocelulares a edades tempranas, con una edad media de 20 años (Siempre que se observe un carcinoma Basocelular por debajo de los 30 años debe descartarse este síndrome). Los carcinomas basocelulares en estos pacientes suelen ser de pequeño tamaño afectando especialmente cara, cuello y espalda. Estos pacientes desarrollan también otras manifestaciones características del síndrome como son el desarrollo de pits palmares, quistes odontogénicos mandibulares, alteraciones óseas en forma de protusión frontal, alteraciones costales con formación de pectum excavatum. Estos pacientes tiene una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, lo que hace que en aquellos casos en que son tratados mediante radioterapia puedan desencadenarse carcinomas basocelulares más agresivos.

Tratamiento del Carcinoma Basocelular

- 1. Curetaje y coagulación**
- 2. Extirpación simple**
- 3. Criocirugía**
- 4. Cirugía de Mosh**
- 5. Radioterapia**
- 6. Otros (retinoides, interferon, imiquimod)**

CARCINOMA VERRUCOSO Y PAPILOMATOSIS ORAL FLORIDA

Con el nombre de carcinoma verrucoso de la cavidad bucal, Ackerman describió en 1948 una neoplasia epidermoide, muy bien diferenciada, con escasas atipias, crecimiento lento e invasión local pero mínima capacidad de metastatización.

También denominado papilomatosis florida, se presenta clínicamente como una lesión superficial de la mucosa bucal de crecimiento exofítico papilomatoso, la mayoría de las veces de color blanco, aunque también puede ser rosado, de evolución lenta, poco agresiva y que en etapas tardías puede dar metástasis. No es exclusivo de la mucosa bucal; puede presentarse en laringe, esófago, fosas y senos paranasales, piel, escrotos, cuello uterino, vulva y vagina, etcétera.

Cuando se presenta en la boca afecta siempre a personas mayores de 60 años. Se localiza principalmente en paladar, rebordes desdentados de encía, cara interna de mejilla y piso de boca, presentándose como lesiones de aspecto de coliflor, con profundas fisuras entre las proliferaciones exofíticas que siempre están contaminadas con **Candida**; raramente se ulceran y la invasión local puede afectar al periostio. Muchos pacientes presentan ganglios linfáticos regionales detectables al tacto, generalmente dolorosos, pero nunca o casi nunca son metastásicos.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con los papilomas, que son de menor tamaño y no presentan prolongaciones endofíticas; Histológicamente con aquellas lesiones que presentan hiperplasia pseudoepiteliomatosa en la que se confirma siempre la integridad de la membrana basal como es el queratoacantoma que además presenta su característica clínica de ser crateriforme con presencia central de un corpúsculo de queratina y buena delimitación entre el corion y el epitelio papilomatoso e hiperplásico que tampoco infiltra el conectivo adyacente.

El tratamiento es quirúrgico. La extirpación puede hacerse mediante electrocoagulación o con láser de CO₂. Los tratamientos tópicos y la quimioterapia son inefectivos. La radioterapia está proscrita, pues no resuelve el problema y se han descrito varios casos de exacerbación con cambio de conducta biológica de estos procesos que tras la irradiación se comportaron más agresivamente y metastatizaron.

En la histología se observa una proliferación epitelial verrucosa, con múltiples grietas rellenas de paraqueratina, al igual que en su superficie con marcada acantosis, y signos de atipias, leves a moderadas. Cerca del 20 % de los CV presentan focos de CEC por lo que es necesario, realizar múltiples cortes en lesiones extensas.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL.

Descrito en 1972, como una neoplasia maligna agresiva a partir de células que contienen gránulos en su citoplasma semejantes a los de las células de Merkel de origen neuroectodérmico que están situadas por encima de la membrana basal que poseen

tonofilamentos y desmosomas que las unen a las adyacentes y que son órganos sensoriales de tipo táctil.

Más frecuentemente en personas de edad (60 a 80 años) se presenta en la piel expuesta al sol y eventualmente en el labio inferior.

Histológicamente la lesión se encuentra localizada en la dermis sin conexión con la epidermis y se caracteriza por la presencia de nidos formados por células semejantes a las de Merkel.

MELANOMA MALIGNO (MM)

Los melanomas de la cavidad oral son neoplasias agresivas y generalmente letales por su gran capacidad para producir metástasis. Afortunadamente son muy escasos.

Casi siempre aparecen a partir de una lesión pigmentada previa y generalmente en la encía superior o en paladar duro.

El MM es una neoplasia maligna a partir de los melanocitos, por lo tanto la mayoría se localiza en la piel y eventualmente en otras mucosas, como la bucal donde normalmente existen melanocitos en la capa basal en una relación de 1 melanocito por cada 10 basales.

Epidemiología. En los últimos 50 años se ha producido un crecimiento exponencial del MM en la piel, pero no ha sido así en la boca, donde es rarísimo. El MM oral constituye el 0.2 % de todos los Melanomas. En Japón la prevalencia es algo más alta.

El MM oral es más frecuente en la 4ª, 5ª y 6ª década de la vida y se presenta más en hombres.

Etiología: Los factores de riesgo descritos para el desarrollo MM de la piel, relacionados con la exposición solar, que es el factor etiopatogénico más importante para los cutáneos, o factores hereditarios o de inmunosupresión no están relacionados con el MM oral y tampoco tiene relación con los factores asociados con la aparición de CEC de la mucosa oral (cigarro, alcohol, etc.).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. En lo que coincide con su contrapartida cutánea el MM oral es que siempre se desarrolla a partir de un área previamente pigmentada que ha estado presente meses e incluso años.

El paladar y la encía del maxilar superior son los sitios más comunes de aparición en la boca, presentándose con menos frecuencia en los labios y la mejilla. La lesión se puede desarrollar primero como una tumoración de crecimiento rápido, así como también la expansión de una lesión pigmentada o mácula pre-existente. Se han reportado casos donde la pigmentación ha estado presente por períodos que van de 6 meses a 20 años. La lesión avanzada se presenta como un área intensamente pigmentada, a veces

ulcerada y hemorrágica, que tiende a aumentar progresivamente de tamaño. La neoplasia puede permanecer indolora por mucho tiempo, siendo el principal motivo de consulta la hemorragia o la presencia de una pápula pigmentada en la mucosa oral. La infiltración ganglionar es un hallazgo frecuente.

Definiciones a considerar:

Lesiones Hiperpigmentadas y Tumores melanocíticos Benignos

- **Efelide:** Mácula pigmentada parduzca de la piel. Histológicamente aumento del número y tamaño de los melanocitos con aumento de la producción de melanina. Clínicamente se conoce como **PECA**.
- **Peca Melanótica Oral.** Pigmentación plana de color café oscuro por aumento del número de melanocitos con aumento de la producción de melanina sería el equivalente oral de la **Efelide**.
- **Nevus Melanocítico.** Proliferación de la piel benigna de melanocitos afectando a diferentes estructuras de la piel y se subclasifica histológicamente.
- **Nevus Melanocítico adquirido.** (Nevo de Novo) es un Nevus Melanocítico que apareció después del nacimiento. Se acepta que tienen mayor riesgo de desarrollar MM.
- **Nevus Melanocítico congénito.** Presente en el momento del nacimiento y su riesgo de transformación maligna es muy bajo.
- **Mácula labial melanótica.** Peca melanótica oral localizada en el borde bermellón del labio.
- **Melanoacantoma oral.** Condición benigna adquirida de la mucosa oral muy rara. Se detecta casi exclusivamente en pacientes de raza negra, especialmente mujeres y que se caracteriza histológicamente por la presencia de melanocitos normales con prolongaciones dendríticas en todo el espesor del epitelio.
- **Nevus Azul.** Rara variante del N. Melanocítico congénito, en que los melanocitos están en las capas profundas del corion y su color puede ser explicado por el efecto de Tyndall.

ASPECTOS MICROSCÓPICOS GENERALES

Los melanocitos derivan de la cresta neural y durante el desarrollo embriológico se diferencian hacia melanoblastos y migran hacia la piel. Tras alcanzar la dermis migran a la epidermis o el folículo piloso y se diferencian hacia melanocitos epidérmicos o foliculares, o se quedan en la dermis y se diferencian hacia **Nevomelanocitos**. Las funciones de los melanocitos epidérmicos es la de producir melanina y transferirla a los queratinocitos que los rodean. Además de la función de producir melanina los melanocitos dan lugar a uno de los tumores más frecuentes del organismo: los nevus melanocíticos. Según diversos estudios clínicos, histopatológicos, inmunológicos y genéticos, existen 5 niveles de progresión de los tumores melanocíticos:

1. Nevus melanocítico benigno
2. Nevus atípico
3. Melanoma maligno primario de crecimiento radial
4. Melanoma maligno primario en fase de crecimiento vertical
5. Melanoma metastásico

El melanoma tiene un comportamiento biológico que determina el pronóstico ya que presenta dos fases de crecimiento, una radial (intraepidérmica) (epitelial en el caso de la mucosa oral) y otra vertical (intradérmica) (invasión al corion en el caso de la mucosa oral la que es importante de establecer para el tratamiento y pronóstico del melanoma). La fase de crecimiento radial, puede durar meses o años, la tumoración está limitada a la epidermis sin presentar capacidad de producir metástasis, en esta situación la extirpación quirúrgica es curativa.

Formas clínicas de melanoma: Clásicamente se describen 4 formas de melanoma cutáneo en relación a la localización anatómica y a su evolución. Las tres formas clínicas: melanoma de extensión superficial, el léntigo melanoma en lentigos maligno y el melanoma acralentiginoso, tienen una fase de crecimiento intraepidérmica larga, en la cual el tumor está completamente limitado al epitelio. El cuarto tipo de melanoma, el melanoma nodular, tiene una fase de crecimiento intraepidérmica muy corta con el paso al crecimiento vertical (al tejido conjuntivo vascular) rápido. En la actualidad se considera el melanoma como una sola entidad que puede evolucionar hacia una forma clínico-patológica u otra dependiendo de varios factores no bien establecidos como la localización anatómica, y/o el daño solar asociado.

1. **Melanoma de extensión superficial:** El melanoma de extensión superficial es la forma más frecuente de melanoma ya que representa el 70 % de los casos de melanoma.
2. **Melanoma nodular:** El melanoma nodular es la segunda forma de melanoma en frecuencia, representando un 10-15 % de los casos de melanoma. El melanoma nodular tiene una fase de crecimiento corto, entre 6 y 18 meses.
3. **Lentigo Melanoma:** El lentigo melanoma consiste en una lesión pigmentada que se observa en áreas expuestas (con daño solar intenso), especialmente en cara y el cuello de personas mayores. Esta lesión fue descrita en 1890 por Hutchinson y posteriormente por Dubreuilh, que lo sitúa entre el 4 y el 15 % de los casos de melanoma.
4. **Melanoma lentiginoso acral.** El melanoma lentiginoso acral es el menos frecuente, representando un 2-8 % de los melanomas, pero es la forma más frecuente de melanoma en personas de raza negra y asiáticos. Esta forma de melanoma se localiza especialmente en palmas, plantas, y región periungueal. Generalmente se observa en personas mayores, con una edad media de 65 años, y un período de evolución de 2,5 años.

Los tipos del melanoma bucal no han sido todavía bien determinados, se han identificado lesiones comparables con los melanomas nodular y maligno superficial, pero no del melanoma lentigo maligno causado por el sol. También se conoce el melanoma acralentiginoso bucal, que es un pequeño grupo de neoplasias que comparten características clínicas y microscópicas con los melanomas que ocurren alrededor de los lechos ungueales.

HISTOPATOLOGÍA DEL MELANOMA

Los hallazgos histológicos del melanoma son iguales en las diferentes formas clínicas. El estudio histológico del melanoma muestra en las fases iniciales una proliferación de melanocitos atípicos limitada a la epidermis, epitelio escaso de la mucosa oral (in situ), con presencia de melanocitos en todos los niveles epiteliales. Los melanocitos atípicos se disponen individualmente y en nidos de tamaño y forma heterogénea. A medida que la lesión progresa puede existir afectación de dermis observándose células tumorales sueltas y en nódulos de tamaño y forma variable.

Las células del melanoma son de morfología variable, cuboidales o fusiformes y suelen mostrar ausencia de maduración nuclear (reducción del tamaño nuclear en profundidad) así como mitosis y necrosis celular. Los melanomas se acompañan de una respuesta inflamatoria con presencia de infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario que puede ser variable en su distribución e intensidad. Otro hallazgo histológico característico del melanoma es la observación de fenómenos de regresión histológica que consiste en la presencia de un denso infiltrado inflamatorio con presencia de melanófagos y áreas variables de fibrosis dérmica. La regresión histológica se correlaciona con la presencia clínica de áreas claras en las lesiones de melanoma. Existen datos histológicos que son importantes para determinar el pronóstico de un melanoma entre los que se incluyen el grosor en milímetros del tumor (índice de Breslow), la presencia de ulceración, el número de mitosis y la presencia de satelitosis e invasión vascular.

ESTADIAJE DEL MELANOMA

Como hemos mencionado anteriormente el melanoma tiene un comportamiento biológico característico con un crecimiento intraepitelial y un crecimiento en el corion. En la fase de crecimiento en el corion el melanoma tiene capacidad de producir metástasis. El desarrollo de metástasis es resultado de una serie de eventos que incluyen la existencia de células separadas del tumor primario, la invasión de la membrana basal, la migración hacia el torrente sanguíneo o a la circulación linfática por donde pueden llegar a producir la invasión y crecimiento en otros órganos. Dependiendo en que fase de crecimiento o invasión esté, cambia de forma significativa el pronóstico así como si la enfermedad es local o presenta ya afectación linfática visceral. Es por ello necesario una vez que se diagnostica un melanoma proceder a su estadiaje con fines pronósticos y terapéuticos.

En el estadiaje microscópico del tumor existen dos hallazgos que tienen una gran importancia pronóstica y que son el grosor tumoral y la presencia de ulceración. La

ulceración es la ausencia histológica de epidermis por encima del tumor. El grosor tumoral se establece utilizando dos sistemas, un sistema basado en la medición milimétrica del grosor (índice de Breslow) y un sistema basado en el nivel cutáneo de invasión (niveles de Clark).

La medición del espesor tumoral en milímetros, que se conoce como índice de Breslow, es una variable independiente de otros factores, que determina el pronóstico y la supervivencia de los enfermos con melanoma. Los niveles de invasión o niveles de Clark, describen la invasión de la tumoración en los diferentes estratos epiteliales. El nivel I describe los tumores puramente epidérmicos; el nivel II indica que la tumoración atraviesa la unión dermo-epidérmica con invasión de la dermis papilar; el nivel III describe las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar el nivel IV indica que la tumoración infiltra la dermis reticular y el nivel V indica la invasión del tejido graso subcutáneo. El pronóstico empeora al aumentar el nivel, pero tiene menos valor que el espesor medido por medio del índice de Breslow.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del MM. La extirpación del MM cuando éste está limitado a la epidermis (epitelio) y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100 %. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de los ganglios linfáticos y de las metástasis si existen.

El tratamiento del melanoma primario consiste en la extirpación quirúrgica amplia en superficie y en profundidad con un margen de 1-2 mm de piel normal. Una vez que se ha realizado esta extirpación se puede realizar el estadiaje microscópico de la lesión y según el nivel de invasión (Espesor de Breslow), el tamaño del tumor y la localización se ha de proceder a una ampliación de la extirpación de entre 1 y 2.5 cm. de margen sano. El objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

La presencia o no de metástasis linfáticas regionales en los pacientes con melanoma tiene un valor pronóstico en relación a la supervivencia. Si existen metástasis linfáticas, la supervivencia a los 5 años se reduce a un 30-50 %. El riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario. Los tumores in situ no presentan riesgo, los tumores delgado (≤ 1 mm) tienen un riesgo bajo (<5%) y los tumores de espesor medio (1-4 mm) tienen un riesgo de entre un 20-25% de tener metástasis. En los pacientes en los que clínicamente se detecte la presencia de afectación ganglionar debe realizarse la extirpación ganglionar realizándose una disección ganglionar terapéutica. En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas pero sin evidencias clínicas de afectación ganglionar puede realizarse un vaciamiento de la cadena linfática regional con el objetivo de extirpar la enfermedad linfática electiva ha sido objeto de muchos debates.

TRATAMIENTO COADYUVANTE Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.

El tratamiento de los pacientes con metástasis linfática consiste en la extirpación del tumor primario y en la disección ganglionar terapéutica. Tras la realización del tratamiento quirúrgico, estos pacientes precisan tratamiento coadyuvante para aumentar el período libre de enfermedad. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el Bacilo de Calmett-Guerin, levamisol), inmunoterapia activa específica, inmunoquimioterapia, perfusión quimioterápica aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia. Sin embargo, ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes afectados.

LINFOMAS DE LA MUCOSA ORAL.

Es muy raro que el punto de partida de un Linfoma sea la boca, pero esta situación se ha empezado a presentar en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los enfermos de SIDA siendo todos ellos de la variedad no Hodgkin, y a partir de áreas anatómicas relacionadas con el anillo de Waldayer (base de lengua y paladar blando) pero además se presenta con cierta frecuencia en la encía.

Clínicamente son de consistencia blanda recubiertos por mucosa normal que se ulceran fácilmente dejando una superficie amarillenta.

Cuando los linfomas se originan en ganglios linfáticos. La célula tumoral del linfoma prolifera determinando el borramiento de la arquitectura del ganglio, que aparece macroscópicamente aumentado de tamaño, blando o a veces firme, al corte es de color rosado y consistencia como de carne de pescado crudo. El linfoma se va extendiendo a otros grupos ganglionares vecinos, después a los alejados. Luego se extiende al bazo, hígado, médula ósea y otros órganos en forma de tumores metastásicos.

Hay dos grupos principales de Linfoma: el Linfoma de Hodgkin y Linfoma no-Hodgkin.

LINFOMA DE HODGKIN O ENFERMEDAD E HODGKIN

En el linfoma de Hodgkin el parénquima tumoral está constituido por dos tipos de células de origen linfoide: Las células de **Hodgkin**, que son grandes (alrededor de 20 micrones) con citoplasma relativamente abundante, núcleo grande vesiculoso, redondeado o irregular, membrana nuclear gruesa por marginación de cromatina y nucléolo prominente. Las células de Reed-Sternberg: gigantes (mayores de 50 micrones) con citoplasma abundante; en su forma característica tienen dos núcleos grandes vesiculosos con membrana nuclear gruesa; cada uno tiene un nucléolo prominente; los nucléolos están ubicados en una misma línea en un área vecina de ambos núcleos. El hallazgo de células de Reed-Sternberg características es necesario para hacer el diagnóstico de enfermedad de **Hodgkin**.

En el LH suele haber predominio del estroma y las células neoplásicas siempre son muy abundantes. El estroma está constituido principalmente por linfocitos pequeños; además se observan plasmocitos, granulocitos eosinófilos, histiocitos y fibras colágenas.

Se reconocen cuatro variedades histológicas principales de linfoma de Hodgkin. En orden de mejor a peor pronóstico son las siguientes: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. Suele haber una relación entre la variante histológica y el grado de diseminación de la neoplasia en el momento del diagnóstico.

LINFOMA NO-HODGKIN

En el linfoma no-Hodgkin el tejido tumoral está constituido casi exclusivamente por las células neoplásicas; el estroma es muy escaso. En general, en cada linfoma hay un solo tipo de célula tumoral, la que corresponde a alguna etapa de diferenciación de las células linfoides. Sin embargo, estas células malignas no expresan por completo el fenotipo normal y suele haber diferencias en la distribución de los antígenos de diferenciación que caracterizan a cada tipo de célula linfoide normal.

Alrededor de dos tercios de los linfomas no-Hodgkin corresponden a proliferación de células derivadas de linfocitos B; el resto corresponden principalmente a células linfoides de estirpe T.

Las células neoplásicas del linfoma no-Hodgkin infiltran el ganglio linfático y borran así su arquitectura normal. La infiltración puede ser uniforme en todo el ganglio (linfoma difuso), o bien pueden formar múltiples acúmulos esferoideos que remedan folículos linfáticos (linfoma nodular).

Hay varios subtipos de L no H, que se clasifican según el tipo de célula tumoral. El tipo de célula determina la gravedad del linfoma, por lo que se reúnen en tres grupos según el grado histológico de malignidad. Ejemplos de linfoma no-Hodgkin:

1) Bajo grado histológico de malignidad: Linfoma folicular, Linfoma linfo-plasmocítico, Linfoma centrocítico.

2) Grado histológico intermedio de malignidad: Linfoma centrocítico y Linfoma centroblástico.

3) Alto grado histológico de malignidad: Linfoma inmunoblástico, Linfoma linfoblástico, Linfoma de Burkitt.

DIFERENCIAS ENTRE LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO-HODGKIN:

- 1) Se considera que las variedades del linfoma de Hodgkin son manifestaciones de una misma enfermedad (enfermedad de Hodgkin). Los distintos linfomas no-Hodgkin serían diferentes enfermedades.

- 2) El linfoma de Hodgkin se disemina en forma ordenada: de un grupo ganglionar a los otros, según la disposición de la circulación linfática; luego al bazo, hígado, médula hematopoyética, etcétera. Los linfomas no-Hodgkin se diseminan en orden no siempre predecible.
- 3) Ambas clases de Linfomas comprometen de preferencia grupos ganglionares centrales o axiales (cervicales, mediastínicos); sin embargo, en los Linfomas no-Hodgkin se comprometen con cierta frecuencia ganglios periféricos (inguinales, axilares).
- 4) El Linfoma de Hodgkin casi nunca compromete el anillo de Waldeyer y los ganglios mesentéricos. Los linfomas no-Hodgkin pueden afectarlos.
- 5) Aunque la gran mayoría de todos los Linfomas son de origen ganglionar, los Linfomas no-Hodgkin a veces tienen un origen extraganglionar; los Linfomas de Hodgkin casi nunca.

LEUCEMIA

Leucemia es una proliferación maligna de células de la médula hematopoyética, en que predominan los glóbulos blancos y sus precursores. Las Leucemias se caracterizan por infiltración difusa de la médula hematopoyética por células tumorales, presencia de células tumorales en la sangre (10.000 a más de 500.000 leucocitos por mm cúbico en sangre circulante), e infiltración tumoral de distintos órganos por células tumorales dispersas en focos mal delimitados o en forma difusa. La manifestación clínica de las Leucemias se debe principalmente a las consecuencias de la ocupación de la médula hematopoyética y a la falta de leucocitos funcionalmente adecuados (anemia, tendencia a las hemorragias y principalmente infecciones).

Según su evolución clínica, las Leucemias se dividen en:

- **Agudas:** sin tratamiento llevan a la muerte en menos de seis meses. Las células neoplásicas son en general más anaplásticas (blásticas).
- **Crónicas:** sin tratamiento llevan a la muerte en un plazo mayor de seis meses. Las células neoplásicas son menos anaplásticas.

Según el tipo de leucocito que prolifera las Leucemias se dividen en dos grupos principales leucemia mieloide y leucemia linfoide.

FIBROSARCOMA

Los fibrosarcomas se definen como tumores malignos de fibroblastos y que son capaces de recidivar y metastatizar. Son tumores de la vida adulta, infrecuentes en la infancia, se desarrollan a partir del corion o del periostio y en su crecimiento al principio recubiertas por mucosa normal pronto la ulceran. Macroscópicamente son tumores de consistencia firme, blanquecinos, con frecuencia con áreas de necrosis y hemorragias. Su crecimiento es infiltrante y a veces parecen presentar cápsula (seudoencapsulación), es fácil que

produzcan nodulaciones satélites, en las formas mejor diferenciadas se observa abundante colágeno y sustancia amorfa intercelular; debe hacerse el diagnóstico diferencial con fibromatosis agresivas y fibromas, en los Fibrosarcomas se observan mitosis frecuentes y algunas de ellas anormales. Los mal diferenciados son más hipercelulares y sus núcleos son fusiformes de cromatina laxa con frecuentes mitosis. Hay variedades de células más esferoideas, por lo que el diagnóstico diferencial de estas formas mal diferenciadas de fibrosarcomas puede ser complicado. Aún no hay marcadores inmunohistoquímicos específicos para fibrosarcomas, la vimentina es positiva, pero es de poco valor dado que este filamento intermedio es muy frecuente en otros tumores y para él hay además reacciones cruzadas que invalidan su utilización diagnóstica. Un dato morfológico a nivel microscópico procede del patrón de crecimiento de los fibroblastos, en forma de “espina de pescado” o “espina de arenque”(heringbone”).

En cuanto a los parámetros utilizables para establecer el grado histológico de los Fibrosarcomas, se utilizan, como en los demás sarcomas, los criterios de Coindre (1986) referentes a la diferenciación celular, existencia de necrosis y ritmo mitótico. Obviamente el Fibrosarcoma de grado III de Coindre tiene el peor pronóstico.

Los Fibrosarcomas metastatizan por vía hemática y las primeras metástasis se producen en los pulmones y después en las vértebras y otros huesos del cráneo.

Las metástasis vía linfática son raras, por ello no es necesaria un vaciamiento limpieza ganglionar regional excepto que se palpen nódulos afectados en cuyo caso la linfadenectomía es obligada. No se han descrito casos con fibrosarcomas múltiples, los segundos tumores se consideran metástasis en principio.

A efectos de protocolización terapéutica y para la evaluación pronóstica es muy importante considerar el estadio clínico de cada paciente en concreto. El estadiaje clínico de los fibrosarcomas se establece con los parámetros generales de aplicación a los sarcomas de partes blandas que considera el grado de Coindre conjuntamente con la clasificación TNM propuesta por la American Joint Comité on Cancer.

La sobrevivencia media a los cinco años varía según las series comunicadas: es del orden del 60 %. Aproximadamente la mitad de los casos presentan recurrencia, con lo cual se aumenta el riesgo de metástasis.

El tratamiento es quirúrgico para todos los casos de fibrosarcomas: bien diferenciados, mal diferenciados, con antecedentes de irradiación previa por otro tumor maxilofacial o los no relacionados con causas conocidas. El cirujano debe prevenir las posibles recurrencias extirpando el tumor con márgenes amplios y asegurando la no existencia de infiltración en los límites quirúrgicos mediante las biopsias intraoperatorias necesarias para garantizar al máximo la limpieza de los bordes, aunque estos tumores son radiorresistentes y no son quimiosensibles, algunos oncólogos recomiendan radioterapia posoperatoria y poliquimioterapia cuando ya se produjeron metástasis.

FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO

Esta neoplasia presenta una población celular bimodal constituida por fibroblastos e histiocitos malignos. Tiene una mayor incidencia en la segunda mitad de la vida y se localiza en el retroperitoneo, mediastino y extremidades, constituyendo una de las formas más frecuentes de sarcomas de las partes blandas. En la cavidad bucal sus localizaciones más frecuentes son la mucosa gingival y el suelo de la boca. Se han descrito cinco variedades histológicas: estoriforme Pleomórfico; mixofibrosarcomatoso; tumor maligno de células gigantes de partes blandas; inflamatorio, y angiomatoide. Casos de todas las formas han sido comunicados afectando a la mucosa bucal.

Inmunohistoquímicamente, el componente histiocitario presenta positividad para la alfa₁ antitripsina y la alfa₁-antiquimiotripsina. La disposición estoriforme, en “fuegos artificiales”, “rueda de carro” o patrón vorticular es muy, y cuando está presente es una buena ayuda para establecer el diagnóstico. El tumor es muy infiltrante y agresivo localmente pero con poca tendencia a metastatizar. El tratamiento recomendable, si el tumor es muy grande es radioterapia previamente a la cirugía radical. Un 40 % de los casos presenta recidivas, por lo que deben asegurarse los límites quirúrgicos con biopsias intraoperatorias.

LIPOSARCOMA

Tumor maligno de adipoblastos con máxima incidencia en la quinta década. Es raro en la cavidad bucal. Debe distinguirse de los lipomas infiltrantes que pueden presentarse en la lengua. Los liposarcomas, las atiplas celulares y las mitosis anormales son patentes. En una serie de 13 casos de liposarcomas de tipo anormales son patentes. En una serie de 13 casos de liposarcomas de tipo mixoide que hemos revisado, uno de ellos, con peso de 30 gr afectaba a la faringe, fue perfectamente extirpado y 13 años después el paciente seguía bien, sin recidivas ni metástasis.

SARCOMA ALVEOLAR DE PARTES BLANDAS

Desde que Christopherson y cols. (1952) describieron este tumor, multitud de investigadores han tratado de aclarar su histogénesis, habiéndose propuesto tentativamente estirpes musculares, nerviosa (Schwannoma maligno), naturaleza Liposarcoma, angioendotelioma, paraganglioma maligno y más recientemente se postuló que sería una forma de angiorretinoma maligno, pero no se ha confirmado ninguna de estas naturalezas, por lo que sigue siendo un tumor de histogénesis incierta. Su inmunorreactividad indica similitudes con el Rbdomiosarcoma alveolar.

Su localización más frecuente es en el muslo, pero de un 4 a un 7 % (según distintas casuísticas) de sarcomas alveolares de partes blandas se presentan en la lengua. Los estudios genéticos e inmunohistoquímicos son contradictorios. Los primeros apuntan hacia un origen neurógeno y los segundos miógeno. En los paneles diagnósticos inmunohistoquímicos son positivos los anticuerpos para ENE (enolasa neuronal específica), antidesmina, mioglobina, HHF35 y vimentina. Estudiando un sarcoma

alveolar de partes blandas de localización primaria en la lengua, Carson y cols. (1993) encontraron positividad en las células tumorales para Myo D1, un antígeno que marca diferenciación muscular estriada incipiente. El estudio ultraestructural es muy demostrativo al encontrarse en el citoplasma de sus células estructuras cristalinas de naturaleza y significado desconocido, pero morfológicamente demostrativas. Tampoco sabemos cuál pudiera ser la forma benigna de este tumor, si es que existe.

Microscópicamente esta neoplasia está constituida por nidos celulares con disposición pseudoalveolar debida a delimitación por membrana basal. La poca cohesividad de las células hace que se produzcan espacios vacíos centrales, con lo que se asemeja al patrón pseudoalveolar. Las células son esferoideas, con citoplasma eosinófilo en el que se observa material PAS positivo, diastasa resistente, posiblemente precursor de las estructuras cristalinas observadas con microscopio electrónico. Los núcleos son de cromatina laxa con nucléolos prominentes.

La terapéutica es quirúrgica estableciéndose el diagnóstico tras el estudio histopatológico.

TUMORES MALIGNOS DE ESTIRPE MUSCULAR

Los leiomiomas son muy raros en la cavidad bucal; hay solamente dos casos comunicados de este tipo embrionario se presentan en niños, algunas veces en la lengua y de forma congénita. Cuando hacen relieve como de racimo de uvas bajo la mucosa son denominados rhabdomiomas embrionarios de tipo botricide. La variedad alveolar es más frecuente en la adolescencia y la forma de Rhabdomioma Pleomórfico a partir de la cuarta década.

Microscópicamente la forma embrionaria suele ser más laxa; la alveolar presenta características oquedades con células desprendidas hacia esos espacios centrales, muchas de ellas gigantes multinucleadas; la pleomórfica tiene gran variabilidad y se observan las llamadas células en "renacuajo" o en "raqueta".

Inmunohistoquímicamente los rhabdomiomas y leiomiomas son positivos para actina, miocina y desmina con la técnica de peroxidasa antiperoxidasa; el Rhabdomioma es además positivo para mioglobina que resulta negativa en los leiomiomas.

Los rhabdomiomas embrionarios constituyen la forma más frecuente de sarcoma de partes blandas bucal en niños. Las localizaciones preferentes son el paladar blando, lengua, labios y senos maxilares.

El tratamiento es quirúrgico, seguido de telecobaltoterapia radiante a dosis de 5.000 a 6.000 rads en cinco a siete semanas y quimioterapia, recomendándose vincristina y actinomicina D.

NEUROFIBROSARCOMA

Las neoplasias malignas de células de Schwann en la cavidad bucal son raras, pueden surgir en un paciente afecto de neurofibromatosis o aparecer de nuevo como tumor maligno de troncos nerviosos periféricos con los cuales es necesario establecer la relación del tumor a efectos de asegurar el diagnóstico. Estos tumores son positivos para la proteína S-100 y la enolasa neuronal específica. La microscopía electrónica demuestra diferenciación hacia células de Schwann, tales como la producción de membrana basal y la formación de mielina.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi, o SK, fue una de las primeras enfermedades que se observaron en las personas con SIDA y sigue siendo uno de los tipos de cáncer más frecuentes en los individuos VIH positivos.

Actualmente, la mayoría de los investigadores coinciden en que un virus herpes está asociado al Sarcoma de Kaposi (VHSK), también llamado virus herpes humano 8 (VHH 8), causa el sarcoma de Kaposi. Sin embargo, el virus por sí solo, no es suficiente para ocasionar SK. Las deficiencias del sistema inmunológico, como las que presentan las personas con SIDA, pueden permitir que el virus cause la enfermedad.

Aproximadamente un 30% de todos los hombres VIH positivos gay o bisexuales están infectados con el VHSK, mientras que sólo entre un 2% y 3% de los pacientes VIH positivos receptores de transfusiones o hemofílicos tienen el virus. En lo que respecta a las mujeres heterosexuales VIH positivas, sólo entre el 3% y el 4% están infectadas con el VHSK.

Hay informes que indican que el SK se ha desarrollado en algunas personas VIH positivas que tienen recuentos de células T relativamente altos (aproximadamente 500 células/mm³). El riesgo de desarrollar el SK, en especial en personas coinfectadas con el VIH y el VHSK, aumenta a medida que el sistema inmunológico se daña y se debilita. Afortunadamente, la terapia anti-VIH ha hecho posible que muchas personas VIH positivas puedan mantener un sistema inmunológico saludable y así, prevenir el desarrollo del SK.

Características clínicas

Las manchas del SK, tienen un color que varía del rojo rosáceo al morado. Por lo general, las lesiones son planas y no provocan dolor, no se aclaran cuando se las presiona. Las lesiones cutáneas (en la piel) del SK no suelen ser mortales. Sin embargo, pueden resultar emocionalmente traumáticas, en especial cuando aparecen en la cara. Con el tiempo, estas lesiones pueden agravarse y hacerse más visibles y dolorosas.

La enfermedad se presenta como una lesión multicéntrica. Puede iniciarse con uno o varios elementos rosados, rojos, violetas o pardos en piel o mucosas o en ambas. Pueden ser planos o exofíticos y duelen con cierta frecuencia.

Las lesiones en piel se ven en el tronco, los brazos, la cabeza y el cuello, en contraste con la forma clásica que afecta principalmente los miembros inferiores.

La hemos visto en cuello, en brazos, en la frente, en la región geniana, en la punta de la nariz.

Nos llamó la atención en los brazos y el cuello la disposición de varios elementos circulares confluyendo o rodeando a uno central, con el aspecto de una flor.

En cavidad oral, se inicia habitualmente en un sector lateral del paladar. Puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad; por lo tanto, a través de ella el odontólogo puede hacer el primer profesional que diagnostique el SIDA.

La localización que le sigue en frecuencia es la gingiva.

Al comienzo las lesiones son planas, rojas y pueden confundirse con angiomas, hematomas, extravasación por plaquetopenia, angiomatosis bacilar, etc. Luego evolucionan formando lesiones elevadas, nodulares.

Diagnóstico del S.K.

Si bien en la actualidad los investigadores pueden detectar el VHSK en las muestras de sangre, aún no existe ninguna prueba de rutina. Aunque estas pruebas estuvieran ampliamente disponibles, es importante recordar que estar infectado con el VHSK no implica que se desarrollará el SK, incluso aunque el sistema inmunológico esté debilitado.

Aspecto Histológico. Actualmente hay consenso de no practicar biopsias en estos enfermos, sobre todo en el SK por su aspecto clínico muy característico.

Microscópicamente se caracteriza por la proliferación en el corion de células endoteliales, generalmente poco atípicas, que se disponen en estructuras vasculares de lúmenes relativamente estrechos, siendo característica la hemorragia por diapedesis.

¿Cómo se trata el SK?

Debido a que las lesiones cutáneas del SK no suelen ser mortales, no siempre es preciso tratarlas. Si bien existen varios tratamientos locales buenos (tratamientos que se aplican directamente sobre la piel para tratar ciertas lesiones), por lo general éstos no logran impedir la aparición de nuevas lesiones. El tratamiento sistémico (tomar medicamentos por vía oral o intravenosa) puede tratar las lesiones presentes y también, impedir que aparezcan otras, pero puede causar efectos secundarios graves.

Las lesiones gastrointestinales y pulmonares del SK requieren tratamiento sistémico. Si estas lesiones no se tratan, pueden derivar en una grave enfermedad.

Ningún tratamiento es 100% efectivo. En casi todos los estudios, sólo la minoría de los pacientes logra la erradicación absoluta de las lesiones. En algunos pacientes, las lesiones no desaparecen, pero se observa una gran mejoría en su tamaño, forma, color y volumen. Es posible que en otros no se observe ningún cambio importante, pero evita la aparición de nuevas lesiones.

Entre los tratamientos locales (tópicos) más frecuentes se incluyen:

1. **Alitretinoin (Panretin™):** Es el único medicamento tópico que se analizó en estudios clínicos y que está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos para el tratamiento de las lesiones cutáneas del SK. Este gel se aplica en las lesiones, tres o cuatro veces al día, y los estudios han demostrado que es efectivo.
2. **Crioterapia:** Se aplica nitrógeno líquido sobre la lesión. Esto destruye las células de la lesión y estimula el desarrollo de células sanas. Es efectiva para las lesiones pequeñas.
3. **Radioterapia:** Para las lesiones cutáneas que sobresalen y son relativamente grandes o profundas, la radioterapia (o radiación ionizante) puede dar buenos resultados. Suele recomendarse la radioterapia para tratar lesiones del SK que aparecen en el pene o en los pies, debido a que otros tratamientos locales pueden resultar dolorosos en estas partes del cuerpo.
4. **Tratamiento intralesional:** Algunos tumores, como los bucales, pueden tratarse localmente con una aguja hipodérmica con pequeñas cantidades de quimioterápicos.
5. **Vinblastine (Velban®):** Es un medicamento de quimioterapia que usualmente se administra por vía intravenosa. Se puede inyectar directamente en la lesión.

Entre los tratamientos sistémicos (intravenosos u orales) más frecuentemente usados se incluyen:

1. **Tratamiento antirretroviral (TARSA):** Teniendo en cuenta el gran impacto que la terapia anti-VIH tiene sobre la carga viral y el recuento de células T, muchas personas VIH positivas con SK suelen observar una mejoría o de las lesiones regresivas mientras que están bajo tratamiento. A veces, el resultado es muy efectivo y otras veces, la terapia anti-VIH puede prevenir la aparición de nuevas lesiones. El tratamiento antirretroviral se suele combinar con otros tratamientos sistémicos para optimizar la efectividad.
2. **Interferón alfa (Roferon®-A, Intron® A):** Este medicamento es una versión sintética de una proteína que el cuerpo elabora naturalmente. Ataca al VIH, ayuda a mejorar la función inmunológica y ha demostrado ser un tratamiento efectivo contra el SK. Interferón alfa puede provocar efectos secundarios y actúa mejor en pacientes que tienen recuentos de células T relativamente altos (más de 200 células/mm³) antes de iniciar el tratamiento.
3. **Quimioterapia liposomal (Doxil® o DaunoXome®):** Estos medicamentos representan un nuevo tipo de medicinas para quimioterapia estándar. Cada dosis de estos medicamentos contiene millones de esferas microscópicas de grasa, y cada esfera contiene la forma activa del medicamento. Esto aumenta la cantidad de medicamento en la sangre, lo que a su vez aumenta la cantidad de medicamento que llega a cada lesión. Algunas investigaciones revelan que la quimioterapia liposomal es más efectiva (y menos tóxica) que la quimioterapia estándar.
4. **Quimioterapia estándar (doxorubicin, vincristine, bleomycin, etoposide, paclitaxel):** Diversos estudios han examinado estos medicamentos, como monoterapia y también en combinaciones, y se han registrado distintos grados de efectividad. Se ha observado que la terapia combinada (en especial bleomycin con vincristine, con o sin doxorubicin) es más efectiva que la monoterapia. Sin embargo, los efectos secundarios son más frecuentes en los pacientes que toman dos o más medicamentos de quimioterapia al mismo tiempo.

METÁSTASIS A LA MUCOSA ORAL

Las neoplasias malignas tienen como característica fundamental la capacidad de dar metástasis, condición que significa siembra tumoral a distancia del sitio primario donde apareció el cáncer. La vía habitual de esta diseminación es el sistema linfático o la vía hematogena, por lo que los órganos más afectados son el hígado y principalmente los pulmones, lo cual se explica por la disposición y conexión de ambos sistemas.

Sin embargo, el proceso de metástasis es bastante complejo y supone una secuencia de acontecimientos que, en parte, podrían explicar las posibilidades de encontrar metástasis en órganos o estructuras que teóricamente no deberían ser comprometidos, pero –como en el caso de la mucosa oral- a veces se presentan. En este aspecto además de un “capricho o del azar” que podría tener eventualmente el comportamiento de una

neoplasia, es evidente que algunas de ellas tienen predilección por determinados órganos. Es el caso del hipernefroma por la parótida y el hecho de que la gran mayoría de las metástasis al área buco-máxilo-facial sean adenocarcinomas.

Sitio de origen del primario

	<i>Total</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>S/E</i>
Pulmón	42	33	7	2
Riñón	22	15	6	1
Piel	20	14	4	2
Mama	14		14	
Genitales fem	10		10	
Hueso	9	3	6	
Colon-recto	8	5	3	
Hígado	7	6	1	
Estómago	6	3	2	1
Testículos	5	5		
Próstata	1	1		
Páncreas	3	3		
Esófago	3	2	1	
Ojo	1	1	1	
Músculo	2	1	1	
Mediastino	1	1		
Vejiga	1		1	
Nasofaringe	1		1	
Total	157	93	58	6

Adaptado del trabajo de Hirshberg y colaboradores J Oral Pathol Med 1993; 22: 385-90 Mun Ksgaard 1993.

Localización de la metástasis en la mucosa oral.

Encía	86
Lengua	43
Amígdala	13
Paladar	7
Labio	5
Mejilla	2
Piso de boca	1
Total	157

Adaptado del trabajo de Hirshberg y colaboradores. J Oral Pathol Med 1993; 22: 385-90
Mun Ksgaard 1993.

De todas maneras, debemos expresar las siguientes aseveraciones en relación a esta patología tan particular:

- Las metástasis al área buco-máxilo-facial no son muy frecuentes.
- Cuando esto sucede, en la mayor parte de los casos se afectan los huesos maxilares, en particular la mandíbula.
- Cuando aparecen en la encía o el reborde, debe descartarse la posibilidad de que sea una extensión de una metástasis intraósea.
- Para considerar como verdadera una metástasis debe ser descartada una invasión directa o contigua del cáncer primario
- La presentación clínica de las metástasis en la mucosa oral casi siempre son sorprendente, y se confunden con granulomas piogénicos, hemangiomas y granulomas periféricos de células gigantes.
- La aparición de una metástasis en la mucosa oral indica un compromiso severo de la enfermedad y su pronóstico es muy malo.
- Sin embargo, en nuestra experiencia, sorprende que algunas metástasis a la mucosa oral fueron la primera manifestación de la enfermedad, hecho que no cambia el mal pronóstico de ella.

Hirshberg, en 1990, revisó 157 casos de metástasis a la mucosa oral debidamente documentados. En las Tablas se indican sus hallazgos que consideramos más relevantes.