



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

**BIOPSIA POR CEPILLADO EN EL DIAGNÓSTICO DE
LESIONES BUCALES PREMALIGNAS**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

JENNY RACHEL ROMERO VALDÉS

TUTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

A Dios:

Por guiar mi vida y brindarme la oportunidad de vivir.

A mis padres:

Con la mayor gratitud por los esfuerzos realizados para que yo pudiera terminar mi carrera profesional, siendo para mi la mejor herencia. Por su amor y sus sacrificios, siempre estaré agradecida con Dios por tenerlos como padres.

A mi madre:

Que es el ser más maravilloso del mundo. Eres una mujer admirable. Gracias por el apoyo, por el cariño y por estar junto a mí en cada momento de mi vida.

A mi padre:

Por ser una persona digna de admiración. Gracias por haberme brindado lo mejor de ti. Con amor, respeto y admiración.

A mi hermano.

Por ser una gran persona y siempre dar un buen ejemplo a seguir. Eres digno de admiración. Eres un gran orgullo para toda la familia. Te quiero.

A mi hermana:

Gracias por apoyarme en todos los aspectos de mi vida. Dios te puso en mi vida para ser mi hermana pero yo pude elegirte para ser mi mejor amiga. Te quiero y sé que lograrás todo lo que te propongas.

A David:

Gracias por enseñarme que existe este bello sentimiento y hacer cada momento de mi vida junto a tí mágico. Gracias por todo tú apoyo y comprensión. Te amo.

A mis amigos:

Gracias por su compañía, apoyo y comprensión. Gracias por compartir los buenos y malos momentos de la vida y aprender juntos. Los quiero.

A la UNAM:

Por ser la máxima casa de estudios. Nunca podré pagar todo lo que me brindó durante mi etapa estudiantil y profesional. Mi más grande orgullo por pertenecer a ella.

A mis profesores:

Por contribuir con sus enseñanzas a formarme profesionalmente y a descubrir que la docencia es una profesión de responsabilidad y entrega. Gracias.

Un especial agradecimiento a los profesores del seminario de Medicina Bucal por todos sus consejos y ayuda para la realización de este sueño. Gracias.

A todos ustedes mi agradecimiento

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

CAPÍTULO II. LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

CAPÍTULO III. DIAGNÓSTICO

CAPÍTULO IV. BIOPSIA POR CEPILLADO

CAPÍTULO V. TÉCNICAS ADJUNTAS A LA BIOPSIA POR CEPILLADO

CAPÍTULO VI. TRATAMIENTO DE LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS.

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello se encuentra entre las primeras diez causas de muerte a nivel mundial. Éste tipo de cáncer está asociado a múltiples factores de riesgo aunque se ha presentado en pacientes en donde no se observa ninguno de éstos factores.

La tasa de supervivencia en pacientes que presentan cáncer de cabeza y cuello no es mayor a 5 años, debido a que el diagnóstico la mayoría de las veces es tardío. Esto se debe a que muchas veces las lesiones presentan un aspecto inocuo y son asintomáticas para los pacientes, los cuales asisten a la consulta cuando el cáncer está en una etapa avanzada.

El pronóstico de los pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello depende de la etapa clínica en la que se encuentra el cáncer. Es importante identificar a la población de riesgo y a las lesiones premalignas y así llegar a un diagnóstico precoz.

El diagnóstico temprano de una lesión premaligna o maligna en cavidad oral permite mejorar la supervivencia de los pacientes. No es una tarea sencilla pues el identificar una lesión maligna es relativamente fácil al examen clínico lo que no sucede con las lesiones premalignas las cuales no tienen apariencia clínica sospechosa.

La biopsia por cepillado es una técnica citopatológica que provee una herramienta útil para el diagnóstico temprano de lesiones premalignas. Es una técnica no invasiva la cual es asistida por un análisis por computadora.

La biopsia por cepillado permite adjuntarla a otros métodos diagnósticos como la citometría del ADN, citomorfometría o biología molecular lo cual sirve para aumentar su sensibilidad y especificidad.

La utilización de la biopsia por cepillado ayuda al cirujano dentista a confirmar la naturaleza benigna de la lesión o a identificar aquellas lesiones orales que pueden ser premalignas o malignas.

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CÁNCER

El descubrimiento de la existencia de las neoplasias comienza en los mismos inicios de la historia de la medicina.⁶⁰

En Egipto se conocían los tumores tanto en el papiro de Edwin Smith como en el de Ebers.

En el papiro de Edwin Smith de la dinastía media (1600 a.C.) Se recogen las primeras discusiones conocidas sobre el tratamiento quirúrgico de ciertos tumores, incluso se han encontrado tumores óseos en fémur y húmero en momias de la quinta dinastía.⁶⁰

En el papiro de Ebers (863-877 a.C.) En una serie de recetas que tratan de tumefacciones de diversas clases provienen de un “Libro de tumores”. Las descripciones son detalladas: hemisféricas, protuberantes, en serpentina, infladas, nudosas, rojas, etcétera. Por la palpación se podía distinguir la fluctuación, la pulsación. Se averiguaba su temperatura y consistencia, si podían dividirse en partes distintas, si eran móviles. Su contenido es descrito como líquido, cerúleo, gomoso, purulento, en tanto que algunos estaban envueltos en una membrana.

Estos tumores eran tratados con el cuchillo, o con un escalpelo calentado al fuego. Debía tenerse mucho cuidado con los casos para evitar la hemorragia. Si ocurría esta complicación se combatía con vendajes y cauterización. Si el tumor tenía una cápsula debía extirparse totalmente, para evitar la recidiva.⁶¹

Hipócrates (460-370 a.C.) fue el creador del término cáncer, el cual deriva del latino cancrem, cangrejo, que a su vez procede del griego carcinos, cangrejo de mar, por la similitud de crecimiento excéntrico como las patas de un cangrejo, el cual observó en la cara y mama de algunos enfermos. Él clasificó los cánceres duros de los ulcerados además de describir diferentes variedades de tumores malignos y señaló la importancia de un tratamiento precoz en el

pronóstico del caso. También atribuyó su pronóstico de grave atribuyéndolo a la bilis negra producida por el bazo y el estómago.^{60,62}

Galeno coincidió con Hipócrates en el origen del cáncer por exceso de bilis negra y opinaba en dejar al paciente sin tratamiento.⁶⁰

Todavía esta idea se conserva en el año de 1545 pues el médico y escritor originario de Estrasburgo, Walter Hermann Ryff (1500-1562) él ve en las “humedades melancólicas” (bilis negra) el origen del cáncer. El recomienda como terapia evitar las depresiones y la ingestión de ajo y cebolla.⁶¹

Es, sin embargo, en el último tercio del siglo pasado cuando comienzan a sentarse las bases de una ciencia en torno al cáncer.

Ephrain Mac Dowell en 1809 realiza la primera extracción de un tumor ovárico de 10 kilogramos, está fue una de las primeras 13 operaciones de este tipo que Mac Dowell realizó. Es como da origen a la cirugía oncológica.⁶⁰

Rudolf Virchow en 1860 describe los ganglios linfáticos como barreras importantes contra el paso de las células tumorales. Esta teoría lleva a la extracción regular de los ganglios linfáticos correspondientes.⁶¹

En el año de 1867 se formula una teoría sobre el cáncer que aún es válida hasta nuestros días, fue realizada por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer-Hartz la cual nos dice que las células cancerosas se desarrollan a partir de células sanas.⁶¹

La cirugía avanza gracias a la introducción de la anestesia por los dentistas Morton y Long y a la introducción de los principios de la antisepsia por Lister en 1867. A partir de estos años se desarrolla la cirugía aplicada al cáncer.

En el año de 1878 Wolkman realiza la primera extirpación de cáncer de recto y en 1880, Kocher desarrolla la cirugía de tiroides.⁶⁰

En 1881 Theodor Billroth lleva a cabo en Viena la primera resección de estómago en un paciente enfermo de cáncer. Su interés principal radica en la patología y en la cirugía de los tumores.⁶¹

Halsted en 1891 realiza la mastectomía radical y sienta el concepto de radicalidad en bloque al extirpar un tumor, es decir, realiza la extirpación del tumor con sus estructuras anatómicas sobre las que se asientan sus ganglios regionales.⁶⁰

Un avance muy importante se dió en el año de 1890, donde se da la manipulación hormonal quirúrgica por Wite y Cabot los cuales realizaron una castración como medida terapéutica para reducir la próstata agrandada y la misma manipulación la realiza Beatson, en 1895, el cual realizó una ovariectomía en una mujer con cáncer de mama avanzado.

Se continúa con avances en el año de 1906 Wertheim realiza una histerectomía radical; en 1908 Mile hace una resección abdomino-perineal de cáncer de recto; Cushing, en 1910, hace una neurocirugía de los tumores cerebrales; Martin en 1912 la cordotomía como tratamiento del dolor; Divis y Gram desarrollan la cirugía de tórax en los años treinta y en la década siguiente se desarrolla la cirugía endocrinológica con las suprarrenalectomía y orquiectomía para el cáncer de próstata, y posteriormente, en 1945, para el cáncer de mama por Huggins.

Al mismo tiempo que existen estos progresos en cirugía, a finales del siglo XIX ocurren unos hechos que contribuyen al desarrollo de la medicina y más específicamente al diagnóstico y tratamiento del cáncer.: en 1895 Roentgen descubre los rayos X; Bequerel, en 1896 la radioactividad, y el matrimonio Curie, el radio en 1898.⁶⁰

Pierre Curie confirma a su colega Antoine Henri Bequerel que el radio puede quemar la piel. A partir de ese momento se utiliza en la terapéutica usada para tratar el lupus y el cáncer.⁶¹

En 1908 Belclere utilizó por primera vez las radiaciones ionizantes como terapéutica. Aunque la expansión de la radioterapia comienza con el primer acelerador lineal de alta frecuencia de Widerse, en 1929, y diez años más tarde Kerst, en 1939, produce el betatron, acelerador circular de electrones que es capaz de imprimir una energía comparable a la emisión beta del radio. En los años cincuenta se descubren las fuentes de energía de radioelementos como el cesio 137 y el cobalto 60, produciéndose los betatrones de uso terapéutico, lo que permite la extensión de sus aplicaciones.⁶⁰

Una técnica de tratamiento de los tumores que es importante señalar es la que aplicó el especialista en medicina nuclear Cuno Winkler el cual fue el primero en realizar un tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con carcinoma de la glándula tiroides.⁶¹

Otra innovación dentro de la lucha contra el cáncer es la quimioterapia, la cual consiste en aplicar sustancias tóxicas e inhibidoras de células carcinógenas; pero tiene como inconveniente que también destruye las células sanas.⁶¹ La quimioterapia antineoplásica tiene unos comienzos tardíos y su desarrollo está cimentada en el desarrollo de los primeros antimicrobianos y antiparasitarios. Es a partir de 1934 con Lits y Dustin, que observan la colchicina un efecto antimicótico, y Waksman en 1940, antes de descubrir la estreptomycin, descubre la actinomicina, cuando se puede decir que comienza la etapa quimioterápica en la oncología.⁶⁰ Se investigan en los años 50 los medicamentos citostáticos (sustancias que detienen el crecimiento de las células) y los antimetabolitos (sustancias sintéticas que impiden el crecimiento celular), que se utilizan sobre todo en el tratamiento de la leucemia.⁶¹

Un hecho que marca el desarrollo de la medicación oncológica ocurre en el puerto de Nápoles en plena guerra mundial cuando el buque "John E Harvey" en 1943, que portaba gas mostaza, explota y se llegó a la observación de la acción de este gas sobre el tejido hematopoyético produciendo hipoplasia medular y linfocitopenia a los supervivientes de aquella explosión. En el año de 1943 fue aplicado el gas mostaza en un paciente con enfermedad de Hodgkin.

Gilman y Goodman describen el efecto de la mostaza nitrogenada sobre el linfosarcoma y sobre diversas neoplasias linfoides humanas.⁶⁰

Dougherty y White describen la acción linfopénica de los corticoesteroides en el año de 1943.

Farber observó el crecimiento de las células leucémicas en niños con leucemia linfoblástica bajo los efectos del ácido fólico y el desarrollo de los antifólicos como quimioterápicos antineoplásicos. Es cuando empieza la Oncología Médica. También destacan las investigaciones de Huggins (padre de la endocrinoterapia oncológica) y Karnofsky. El cual estableció una formulación del estado general del paciente neoplásico que lleva su nombre, fijó criterios de valoración de la respuesta clínica de los agentes quimioterápicos.⁶⁰

En 1953, Haddow, Timmis y Galton estudian clínicamente el Myleran, y Kidd descubre la acción de la L- asparaginasa sobre linfosarcomas. En 1958, Brock, Wilmanns y Goggins publican los primeros ensayos con ciclofosfamida; en 1959, Walwick sintetiza algunos antimetabolitos.

A mediados de la década de los sesenta se interrelaciona el efecto de diversos fármacos, para lo que es importante establecer criterios de respuesta y toxicidad. Asimismo se comienza el empleo de combinaciones quimioterápicas basadas en el estudio sobre cinética celular y en la diversidad de toxicidad limitante de los distintos agentes.

Paralelamente al desarrollo de la quimioterapia se desarrolla la hormonoterapia comenzada por Huggins. Hadow en 1944 comprobó la acción del dietilelbestrol sobre el cáncer de mama. En 1967 Jensen nos describe los receptores estrogénicos en el cáncer de mama. Cole en 1971, descubre los fármacos antiestrogénicos. Posteriormente se incorpora al tratamiento del cáncer de próstata análogos de la LH-RH se establece la importancia del bloqueo androgénico completo combinando estos análogos con los antiandrógenos y así es como surge el tratamiento hormonal de tumores hormonodependientes.

Es mucho más reciente el desarrollo de la terapéutica biológica la cual es un conjunto heterogéneo de medidas basadas en la aplicación de agentes biológicos capaces de modificar la interacción tumor- huésped y que van desde las diversas modalidades de inmunoterapia así como diversas maniobras de ingeniería genética incluyendo el trasplante de médula ósea.⁶⁰

La inmunoterapia surge en 1964 cuando Mathè, observa fenómenos inmunológicos en el coriocarcinoma.

Paralelo a estos descubrimientos se hacen diversos estudios y ensayos para combinar las diferentes terapéuticas, quirúrgicas, físicas y médicas en un intento de ir mejorando los resultados terapéuticos de cada modalidad por separado. Mencionamos a Farber que en 1966 emplea quimioterapia complementaria tras la cirugía de tumor realizada por Wilms.

Pero el combinar terapéuticas ha sido incluso combinar diversos esquemas de poliquimioterapia en un intento de evitar la resistencia a la quimioterapia.⁶⁰

También es importante mencionar los estudios epidemiológicos realizados sobre el cáncer. Hoffman en 1915 recopila una relación de datos estadísticos a nivel mundial sobre cánceres. Greenwood analizó la evolución de enfermos cancerosos y estableció el término de curación al sobrepasar los 5 años libres de la enfermedad. En 1937 Dorn desarrolla el concepto de supervivencia.

Es importante mencionar que el desarrollo en el terreno de la carcinogénesis es muy importante para la oncología médica. En 1915, Yamagiwa e Ichikawa, consiguen inducir tumores en roedores tras instalaciones en la piel de polvo de carbón.

En 1951 Howard y Pele estudian la biología tumoral descubriendo el ciclo de replicación celular.

Skipper en el año de 1960 realiza diversas aportaciones, establece diferencias en el crecimiento tumoral del animal y del hombre, señala la existencia de compartimentos celulares en el tumor y afirma que la quimioterapia obedece a la ley de cinética celular de primer orden son complementados estos estudios por Mendelson en 1960 y Lala y Prat en 1965. Posteriormente Shable se tiene

conocimiento que un tumor comienza a ser visible cuando éste pesa aproximadamente un gramo y se han producido al menos 30 duplicaciones (Shable), también que la metástasis se realiza entre la 2 y 35 duplicación (Alvord, 1975). En 1983 Goldie y Colman estudian la resistencia farmacológica en relación al volumen tumoral.

En 1961 se demuestra por primera vez que los tumores humanos pueden estar provocados por infecciones víricas. Estos estudios fueron hechos por investigadores del Roswell Park Memorial Institute de Buffalo.⁶¹

El desarrollo en el aspecto diagnóstico comienza con George N. Papanicolaou en 1913 el cual presenta un nuevo método para el diagnóstico del cáncer de útero y su prevención en la mujer; mediante un frotis vaginal obtiene material celular con el cual lleva a cabo estudios citológicos.

Independientemente de Papanicolaou en 1927, Babes junto con Daniel desarrollan un diagnóstico citológico del cáncer a partir de frotis vaginales pero este método es útil en caso de carcinomas que ya se hayan iniciado por completo.²

El primer uso moderno de la citología para los cánceres de la cabeza y del cuello era en 1949 en que Morrison y sus colegas utilizaron con éxito los borrones de transferencia exfoliativa para los cánceres nasofaríngeos. En 1963, la Asociación Dental Americana nombró a la citología oral como "medida excelente en prolongar vida" y endosaron el entrenamiento para los dentistas en técnica citológica. En un editorial 1967 en el diario de la Asociación Dental Americana, fue recomendado que la "citología oral debe ser una parte de cada examen oral en la cual el dentista detecta incluso la lesión menos sospechosa".⁷⁴

El azul de toluidina como un tinte vital se ha aplicado para teñir lesiones orales con malignidad desde 1980 ha sido utilizado por mas de dos décadas para la detección de lesiones premalignas y malignas en cavidad oral.³⁶

La biopsia por cepillado oral es una técnica que nos sirve para el diagnóstico temprano de cáncer oral y estuvo disponible comercialmente en 1999 , pero fue

introducido en el 2000 con el “sello de aceptación” de la Asociación Dental Americana.^{1,15} Esta Asociación emprendió dos campañas nacionales para invitar a los pacientes a visitar a sus dentistas y a practicarse un examen oral indoloro utilizando la biopsia por cepillado.¹

2. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ha aumentado mundialmente en los últimos 10 años. El cáncer de cavidad oral ocupa el sexto lugar en todas las neoplasias.

En México la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello no aparece entre las primeras 10 causas de muertes por tumores, aunque probablemente exista una subcaptación en los registros.⁴⁸

3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

La prevención primaria involucra reducir la exposición al tabaco y al alcohol, el eliminar los factores de riesgo reduce la incidencia de cáncer oral, es por esta razón que la prevención primaria es la más importante.^{32,39,48}

La prevención secundaria involucra el diagnóstico temprano de cáncer oral. Esta puede realizarse mediante el examen clínico y la utilización de herramientas diagnósticas. La inspección se realiza en sitios de riesgo como son piso de boca, superficie ventrolateral de la lengua y velo del paladar.^{32, 39}

4. CARCINOGENESIS

4.1 Definición

La carcinogénesis es un proceso en el cual debido a mutaciones sucesivas, una célula normal se convierte en un clon de células neoplásicas.

4.2 Biología del crecimiento tumoral

La historia natural de la mayoría de los tumores malignos puede dividirse en:

- 1) Cambio maligno en la célula diana, denominado transformación
- 2) Crecimiento de las células transformadas
- 3) Invasión local
- 4) Metástasis a distancia

4.3 Diferenciación y anaplasia

La diferenciación es el grado en que las células neoplásicas se parecen a las células normales equivalentes, morfológica y funcionalmente. Cuando no existe diferenciación se llama anaplasia.

Las neoplasias malignas pueden ser bien diferenciadas hasta indiferenciadas las cuales también son llamadas anaplásicas. La anaplasia se considera un distintivo de transformación maligna. Los cambios morfológicos que existen en la anaplasia son:

Pleomorfismo. Variación en el tamaño y la forma puede ser tanto celular como nuclear.

Morfología nuclear anormal. Normalmente los núcleos contienen DNA abundante y se tiñen intensamente.

Mitosis. Se observan muchas mitosis. Una característica de las neoplasias malignas son figuras mitóticas atípicas.

Pérdida de polaridad. La orientación de las células esta marcadamente distorsionada.

Otros cambios. Formación de células tumorales gigantes.

4.4 Displasia

La displasia significa crecimiento desorganizado, ésta se caracteriza por cambios como pérdida de la uniformidad de las células individuales así como pérdida de su orientación arquitectural.

4.5 Ritmo de crecimiento

La velocidad de crecimiento de un tumor está determinada por tres factores:

- 1) El tiempo de duplicación de las células tumorales
- 2) La fracción de las células tumorales que integran la masa replicante.
- 3) Velocidad a la que estas células se desprenden de la lesión en crecimiento.

La proporción de células dentro de la población tumoral que integra la masa proliferativa recibe el nombre de fracción de crecimiento.

La velocidad de crecimiento de los tumores se correlaciona con su nivel de diferenciación y es por esto, que la mayoría de los tumores malignos crecen más rápidamente que los tumores benignos. Sin embargo, hay que señalar que existen excepciones a esta afirmación.

4.6 Células madre cancerosas y linajes de la célula cancerosa

Un tumor clínicamente detectable contiene una población heterogénea de células las cuales provienen del crecimiento clonal de la progenie de una única

célula. Es difícil identificar las células madre de un tumor, estas células tienen la capacidad de iniciar y mantener al tumor.

4.7 Invasión local

El crecimiento de los cánceres se acompaña de infiltración progresiva, invasión y destrucción del tejido circundante.

La invasividad dificulta la resección quirúrgica y por esta razón es necesario extirpar un margen considerable de tejido aparentemente normal adyacente a la neoplasia.

4.8 Metástasis

Las metástasis son implantes tumorales discontinuos respecto al tumor primario. Todos los cánceres metastatizan aunque existen excepciones.

4.9 Vías de diseminación

La diseminación puede ocurrir por tres vías:

- 1) Siembra directa en cavidades y superficies corporales. Puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetra en un “descampado” natural
- 2) Diseminación linfática. Es la vía más habitual para la diseminación inicial de los carcinomas aunque también los sarcomas pueden utilizar esta vía. El patrón de afectación de ganglios linfáticos sigue las vías naturales de drenaje linfático.
- 3) Diseminación hematológica. Puede ocurrir cuando las células tumorales pasan a través del lecho capilar pulmonar o de las comunicaciones arteriovenosas, o cuando las propias metástasis pulmonares dan lugar a embolias tumorales adicionales. Con la invasión venosa, las células transportadas por la sangre siguen el flujo venoso que drena la zona de la localización de la neoplasia.

4.10 Bases moleculares del cáncer

El daño genético no letal es el núcleo de la carcinogénesis. Las mutaciones pueden adquirirse por la acción de agentes ambientales.

Un tumor está formado por la expansión clonal de una única célula precursora que ha sufrido un daño genético, los tumores son monoclonales.

Existen cuatro genes reguladores normales: protooncogenes, genes supresores de la inhibición de crecimiento tumoral, genes que regulan la apoptosis y genes implicados en la reparación de ADN. Estos genes son los que principalmente sufren daño genético.

Alteraciones esenciales para la transformación maligna

- ✧ Autosuficiencia en las señales de crecimiento. Los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulo externo.
- ✧ Falta de sensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento.
- ✧ Evasión de la apoptosis.
- ✧ Defectos en la reparación de ADN.
- ✧ Potencial replicativo ilimitado.
- ✧ Angiogénesis mantenida.
- ✧ Capacidad de invadir y metastatizar.

4.11 ONCOGENES

Los genes que facilitan el crecimiento celular autónomo en las células cancerosas se denominan oncogenes y sus contrapartidas celulares normales protooncogenes. Los protooncogenes son reguladores fisiológicos de la proliferación y diferenciación celular; los oncogenes se caracterizan por la capacidad de facilitar el crecimiento celular en ausencia de señales mitógenas normales. Sus productos son denominados oncoproteínas, estas dotan a la célula de autosuficiencia en el crecimiento.

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes celulares (c-oncs) que están implicados en el desarrollo del tumor.

Muchas células cancerosas desarrollan autosuficiencia en el crecimiento adquiriendo la capacidad de sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden.

También se han encontrado varios oncogenes que codifican los receptores de factor de crecimiento.

Se han encontrado oncoproteínas que imitan la función de las proteínas normales transductoras de señal en el citoplasma. Estas proteínas están localizadas en la cara interna de la membrana plasmática, donde reciben señales del exterior de la célula.

Oncogén RAS

La mutación puntual de los genes de la familia RAS es la anomalía aislada más frecuente de los oncogenes dominantes en los tumores humanos.

RAS desempeña un papel importante en la mitogénesis inducida por factores de crecimiento. Las proteínas RAS normales están ancladas a la cara citoplasmática de la membrana plasmática y oscilan en un estado a otro entre una forma activada transmisora de señal y una forma inactiva quiescente. Se ha observado que se encuentran en el retículo endoplásmico y en las membranas de Golgi, donde pueden activarse por la unión de factor de crecimiento a la membrana plasmática.

El ciclo ordenado de la proteína RAS depende de dos reacciones:

1. Intercambio nucleotídico (GDP o GTP) que activa la proteína RAS, y
2. Hidrólisis de GTP, que convierte la forma activa de RAS unida a GTP a forma inactiva unida a GDP.

RAS además de su papel en la transducción de señales de factores de crecimiento, RAS también está implicada en la regulación del ciclo celular.

Factores de transcripción

Las vías de transducción de señales producen reguladores transcripcionales que penetran en el núcleo y actúan sobre un gran banco de genes respondedores. Estos genes dirigen la entrada ordenada y la progresión de la célula en el ciclo celular, dando lugar a la replicación del ADN y a la división celular,

Oncogén MYC

El protooncogen MYC se expresa en prácticamente todas las células eucariotas y pertenece a los genes de respuesta precoz inmediata, que se inducen rápidamente cuando las células quiescentes reciben una señal para dividirse.

Por una parte la activación de MYC está ligada a la proliferación, por otra, las células en cultivo sufren apoptosis si hay activación de MYC en ausencia de señales de supervivencia.

En contraste con la expresión regulada de MYC durante la proliferación celular normal, la expresión persistente y en algunos casos la sobreexpresión de la proteína MYC se encuentra habitualmente en tumores.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina

Tienen función en el control del ciclo celular, la desregulación de la actividad de estas proteínas probablemente favorece la proliferación celular.

Genes de supresión tumoral

El crecimiento de las células tiene que estar controlado por muchas señales externas para mantener un estado estable. El fallo en la inhibición del crecimiento es una de las alteraciones fundamentales en el proceso de la carcinogénesis. Las proteínas que frenan la proliferación celular son productos de los genes supresores tumorales, el nombre es erróneo porque estos genes regulan el crecimiento celular.

Gen RB.

La proteína RB es una fosfoproteína nuclear que desempeña un papel en la regulación del ciclo celular. La pérdida a las mutaciones del gen RB en la línea germinal predisponen a la aparición de retinoblastomas y, en menor grado, a osteosarcomas.

Gen p53

El gen p53 está localizado en el cromosoma 17p13.1, es donde más frecuentemente se presenta alteración genética en los tumores humanos; esto sugiere que esta proteína funciona como un guardián crítico contra la formación de cáncer. El gen p53 estimula la transcripción de varios genes que median la detención del ciclo celular y la apoptosis.

En resumen p53 conecta el daño celular con la reparación del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis.

La capacidad p53 para controlar la apoptosis en respuesta al daño del ADN tiene importantes implicaciones terapéuticas.

Vía APC/B catenina

Una función importante de la proteína APC es inhibir a la B-catenina. Produce la degradación de B-catenina impidiendo su acumulación en el citoplasma. Los efectos de adhesividad celular de la B-catenina son dependientes de su papel como factor de transcripción.

Otros genes que funcionan como supresores tumorales.

Locus INK4a/ARF. Las mutaciones de este locus se han encontrado en aproximadamente el 20% de melanomas familiares. Entre los tumores esporádicos, están presentes en las mutaciones de p16INK4a; esta alteración se observa en adenocarcinomas pancreáticos, carcinomas escamosos del esófago, tumores de vejiga, tumores de cabeza y cuello y colangiocarcinomas.

Cadherinas. Son glucoproteínas que actúan como adhesivo entre las células epiteliales. Su pérdida puede favorecer el fenotipo maligno permitiendo la disgregación fácil de las células, que entonces pueden invadir localmente o metastatizar.

Evasión de la apoptosis

Se han identificado una gran familia de genes que regulan la apoptosis. Tenemos el gen BCL-2 su papel es proteger de la apoptosis a las células tumorales. Otros dos genes están asociados con este proceso p53 y MYC.

Potencial replicativo ilimitado: telomerasa

El acortamiento del telómero funciona como el reloj que cuenta las divisiones celulares. En las células germinales, el acortamiento del telómero se evita por la función sostenida de la enzima telomerasa, explicando así la capacidad de estas células para replicarse ilimitadamente.

La actividad de la telomerasa y el mantenimiento de la longitud del telómero son esenciales para mantener el potencial replicativo de las células cancerosas.

4.12 Angiogénesis

Los tumores estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos del huésped es la llamada angiogénesis, la cual es esencial para suministrar nutrientes al tumor.

La neovascularización tiene efectos sobre el crecimiento del tumor: la perfusión suministra nutrientes y oxígeno, y las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de células tumorales adyacentes secretando factores de crecimiento polipeptídicos tales como factores de crecimiento de tipo insulina y PDGF.

Invasión y metástasis

La invasión y metástasis son los signos biológicos distintivos de los tumores malignos.⁶³

4.13 Inmunidad celular

Los tumores expresan antígenos que son reconocidos por el sistema inmunitario, pero la capacidad inmunógena de la mayoría de los cánceres es escasa y habitualmente las respuestas inmunitarias no pueden impedir el crecimiento de los tumores. El sistema inmunitario puede ser estimulado para que elimine de manera eficaz los tumores.

Los antígenos tumorales LTC son los inductores principales de la inmunidad antitumoral.

Las respuestas inmunitarias capaces de eliminar las células tumorales constan de LTC, linfocitos NK y macrófagos activados.⁶³

5. FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es una característica adquirida o heredada, una exposición ambiental o una conducta o estilo de vida personal que precede al comienzo de la enfermedad, que está asociado a un incremento en la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad y que tiene responsabilidad en su producción.⁶⁴

5.1 Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer oral.^{7,29,30,35,39,40,42-44} El 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.^{7,48} Está también asociado a un mayor riesgo de lesiones precancerosas (4 veces más).⁴⁸

Existen más de 30 carcinógenos conocidos en el humo inspirado del tabaco.⁴⁸ Entre los más conocidos están nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrodietanolamina, nitrosoprolina y polonio. El humo de tabaco contiene monóxido de carbono, tiocianato, cianuro de hidrogeno, nicotina y metabolitos de estos constituyentes.^{48,65}

La relación del tabaquismo con el cáncer es directamente proporcional con la cantidad consumida. El riesgo de desarrollar cáncer oral es de cinco a nueve veces mayor que en no fumadores.^{30, 48}

El riesgo de padecer cáncer oral en los fumadores de habanos y pipa es mayor que en los no fumadores, cuando se combina pipa-cigarrillos o habano-cigarrillos el riesgo de cáncer oral es mayor en fumadores de pipa.

Existen dos tipos de tabaco, los oscuros y los claros y rubios, se diferencian por que el oscuro tiene una mayor alcalinidad esto lo hace mas irritante para las mucosas.⁴⁸

Otros datos importantes relacionados con el incremento en el resto de cáncer oral son: cigarrillos cortos (mayor concentración de carcinógenos), los cigarrillos con filtro, si bien en forma controvertida, se les ha asociado a incremento en el riesgo de cáncer broncogénico sin que se reporte menor incidencia de cáncer oral, los cigarrillos “light” incrementan la frecuencia de consumo y por lo tanto no disminuyen el riesgo y finalmente el cigarrillo hecho a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer.

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral (sublingual o en el carrillo) se asocia a incremento 4 a 6 veces más de cáncer de la cavidad oral (labios, lengua y mucosa de carrillo), este hábito poco popular en México es frecuente en beisbolistas de algunas regiones de EUA y de Europa.

El consumo de betel, nuez de areque y otras raíces utilizadas en el “aseo” dental como la raíz de souke en países como India y Túnez se asocian a incremento en riesgo de cáncer de encía y piso de la boca.⁴⁸

Los pacientes con cáncer oral que recibieron tratamiento y continúan fumando tienen de dos a seis veces mayor riesgo de desarrollar una segunda malignidad que los que abandonan el hábito.³⁰

5.2 Alcohol

El consumo de alcohol es el segundo factor de riesgo más importante en el cáncer oral.^{29,30,35,38-40,44,48,50}

El riesgo de cáncer oral en bebedores es 6 veces mayor que en no bebedores y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es 4 veces mayor en los alcohólicos.

El consumo de alcohol se relaciona estrechamente con los carcinomas epidermoides originados en cavidad oral, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe.

Los mecanismos por los que el alcohol aumenta el riesgo de cáncer oral son:

1. Las deficiencias nutricionales e hipovitaminosis
2. Factores metabólicos.
3. Deficiencia inmune al disminuir la población de células T así como la actividad mitótica y la actividad de macrófagos.
4. Irritante local debido al etanol que disminuye la acción protectora de la saliva. Además de que el etanol metabólicamente se transforma en acetaldehído el cual es carcinógeno.
5. Potencializador y solvente de carcinógenos del tabaco favoreciendo su penetración en la mucosa.
6. Desregulador del sistema enzimático del citocromo p450 enzima que favorece el cambio de pro carcinógeno a carcinógeno.
7. Disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN e incrementa el daño cromosómico.
8. En pacientes con fenotipo de deficiencia de la enzima aldehído-deshidrogenasa tipo 2 (ALDH-2) el consumo de alcohol incrementa los niveles séricos de acetaldehído

La dosis tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer oral.

Los sitios donde aparecen los tumores en bebedores son diferentes en cavidad oral, estos son los bordes linguales, el piso de boca y la región glosoamigdalina.

De acuerdo al tipo de bebida alcohólica es la cantidad y tipo de carcinógenos así la cerveza contiene nitrosodimetilamina y el vino y destilados diferentes tipos de taninos; se observa que los “licores oscuros” como whisky, ron añejo y coñac poseen mayor proporción de los carcinógenos éster y acetaldehído que los licores ligeros (vodka, ginebra, ron claro), la frecuencia de cáncer hipofaríngeo y de laringe supraglótica es mayor en los consumidores de

alcoholes oscuros; los consumidores de vino y cerveza tienen mayor proporción de cáncer de la cavidad oral.^{35,48}

5.3 Asociación alcohol – tabaco

La asociación de alcohol tabaco provoca sinergismo en la génesis de cáncer oral. Esta asociación aumenta el riesgo en 50% comparado con la población no expuesta a la intoxicación; el riesgo de un no bebedor que fuma 40 cigarrillos al día se multiplica por 2.5, al igual que en un bebedor excesivo que no fuma; sin embargo en un fumador-bebedor el riesgo relativo se incrementa a 16.⁴⁸

5.4 Marihuana

Se tienen datos recientes de la marihuana como factor de riesgo en el cáncer oral.⁷ Sin embargo es difícil determinarla como factor de riesgo independiente pues la mayoría de los consumidores de marihuana lo son también de tabaco y alcohol.⁴⁸

5.5 Exposición al sol

Es un factor de riesgo para el cáncer de labio.⁷

5.6 Radiaciones

Las radiaciones ionizantes y de partículas, así como también, las radiaciones no ionizantes pueden ser carcinógenos físicos. Estos agentes pueden provocar múltiples daños estructurales en el ADN.

Las evidencias surgen de la exposición experimental de animales a radiaciones, del incremento de neoplasias en sobrevivientes de explosiones atómicas y aún de la práctica médica, como la alta incidencia de carcinoma escamoso en las manos de radiólogos que no usaban adecuada protección.⁷⁸

5.7 Virus

Virus del papiloma humano (VPH).

El VPH es un grupo heterogéneo de virus DNA que incluye mas de 80 tipos y existe evidencia de que al menos 40 variedades más podrían ser clasificadas.⁵⁰ Estos virus tienen especial tropismo por los epitelios de células escamosas y su ciclo productivo es mantenido sólo por las células epiteliales; en un epitelio infectan las células basales, encargadas de la síntesis de DNA en donde inician su replicación.⁴⁸

Los VPH han sido clasificados como de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo dependiendo de su asociación con neoplasias malignas principalmente en el área genital.

Los tipos VPH- 16 y VPH-18 son de alto riesgo y se asocian al carcinoma epidermoide y con lesiones preneoplásicas como leucoplasia y liquen plano respectivamente.

La presencia del VPH en carcinoma epidermoide ha sido identificada como un factor de buen pronóstico, pues los pacientes tienen mejor control y supervivencia, esta observación puede relacionarse con la menor frecuencia de tabaquismo-alcoholismo en ese grupo.⁵⁰

Virus de Epstein-Barr (VEB).

Este virus pertenece a la familia herpes y es el agente causal de la mononucleosis infecciosa. Se asocia al carcinoma de nasofaringe.

Cada célula del carcinoma indiferenciado de la nasofaringe es idéntica, esto demuestra la naturaleza monoclonal de la proliferación celular, así como la infección precoz del virus y su papel en la transformación celular.⁴⁸

Virus Inmunodeficiencia Humano.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y al mal pronóstico de los pacientes; se asocia a enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma cérvico uterino y carcinoma del conducto anal y generalmente estos pacientes tienen infección por virus DNA.

Existe poca evidencia de que el VIH contribuya en la patogénesis o complique el tratamiento neoplásico. Sin embargo se ha reportado que 5% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello son seropositivos a la infección.

Esto puede ser explicado por la inmunosupresión causada por la infección del VIH la cual puede ser co factor en la génesis de los carcinomas epidermoides.⁴⁸

Virus herpes

Se puede aislar la proteína del VHS-1 versus 0% en el 42% de los pacientes con cáncer oral donde se demuestra su asociación con este virus.

El virus del herpes humano- 8 es un cofactor exógeno oportunista y saprófito que utiliza la presencia de VIH para causar tumorigénesis, la transmisión de este virus es por vía sexual.⁴⁸

5.8 Nutrición

La aparición de cáncer ha sido asociada a diversas dietas y alimentos.⁴⁸

El daño oxidativo tiene un papel en la patogénesis del cáncer pues este proceso puede causar daño en el ADN el cual si ocurre, induce el cáncer.

Por esta razón es importante consumir frutas y vegetales pues son un factor protector contra el desarrollo del cáncer. En la dieta diaria es importante fruta, vegetales, cereales; los cuales nos proveen de vitaminas C y E, antioxidantes, zinc, B caroteno y ácido fólico.

Se recomienda evitar el consumo de alimentos asados a las brasas, fritos y los que para su cocción se introdujeron al microondas pues esto ocasiona la formación de aminas heterocíclicas.^{41,42,44}

5.9 Raza

Entre la población afroamericana de Estados Unidos, el cáncer oral es cuatro veces más frecuente que entre blancos y latinos.⁴⁸

5.10 Sexo

El cáncer oral es más común entre hombres que mujeres, se menciona una relación de 2:1 aunque otro estudio nos reporta una relación de 4:1. Esto se debe a que cada vez mas las mujeres se exponen a agentes carcinógenos como el alcohol y el tabaco.^{30, 48}

5.11 Susceptibilidad genética

Existe evidencia que sustenta que hay mayor susceptibilidad genética, esto puede deberse a alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación de DNA y en el sistema de apoptosis, esto ocasiona que ciertos individuos requieran menos dosis de carcinógenos que otros para desarrollar una neoplasia.⁴⁸

Hay factores familiares que son importantes para determinar la susceptibilidad individual para padecer cáncer. Por esta razón es importante que los familiares de pacientes con cáncer oral sean examinados frecuentemente por tener un riesgo alto de padecer cáncer.^{32,38}

5.12 Predisposición inmunológica.

La prevalencia es mayor en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y trasplante orgánico, probablemente debido a enfermedad crónica injerto contra huésped o al uso prolongado de inmunosupresión.⁴⁸

5.13. Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer

El consumo del té de hierba mate utilizado en Sudamérica se ha asociado a cáncer de faringe y esófago, es probable que actúe como promotor y solvente de carcinógenos.

Riesgo Ocupacional

Profesionistas expuestos a polvo de la madera, cemento, pinturas, barnices, ácido sulfúrico e hidroc্লórico (presentes en baterías), asbestos y níquel tienen mayor prevalencia de cáncer de cabeza y cuello aún después de ajustar el riesgo por tabaquismo-alcoholismo.⁴⁸

CAPÍTULO II. LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

6. LESIONES PREMALIGNAS

6.1 Definición

La OMS define la lesión precancerosa o premaligna como un tejido de morfología alterada, más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal. Entre estas lesiones están la leucoplasia y la eritroplasia.⁶⁶

6.2 Leucoplasia

La leucoplasia es un parche o placa blanca que no puede ser caracterizado clínica o patológicamente como cualquier otra enfermedad. Es más común en hombres pero en mujeres es más frecuente que se malignice. Aparece con más frecuencia a edad madura. Es mas común que se encuentre en mucosa bucal, alveolar y labio inferior; sin embargo, las lesiones en piso de boca y lengua son las que frecuentemente muestran displasia o cambios malignos.

La leucoplasia tiene una frecuencia de 15.6 a 39.2% de presentar displasia o alteraciones malignas.

Una variante poco común conocida como leucoplasia verrucosa proliferativa se caracteriza por ser una lesión papilar. Se ha observado que cuando tienen una aparición repetida se transforma frecuentemente en carcinoma epidermoide.

La apariencia clínica de la leucoplasia puede indicar la probabilidad de que la lesión presente displasia o características malignas. Las leucoplasias gruesas tienen más probabilidad de presentar displasia. Cuando tienen un componente entremezclado está aumentado el riesgo de mostrar displasia o carcinoma epidermoide. Sin embargo, todas las leucoplasias pueden ser lesiones premalignas aún si son pequeñas y parecen inocuas.³⁰



Vista clínica de leucoplasias.⁷⁷

6.3 Eritroplasia

La eritroplasia es un parche o placa roja que no puede ser caracterizado clínica o patológicamente como cualquier otra condición. Aunque es menos frecuente que la leucoplasia es más común que presente displasia o carcinoma.³⁰

La eritroplasia ocurre más frecuentemente en personas mayores. Los sitios mas comunes de aparición son el piso de boca, bordes laterales de la lengua, almohadilla retromolar y palada blando. A menudo la lesión esta bien delimitada, pero pueden existir lesiones en las cuales se entremezcle con la mucosa circundante. Ciertas lesiones pueden presentarse como eritroleucoplasia.

En una eritroleucoplasia el componente rojo mas frecuentemente es el que muestra cambios displásicos; por esta razón al escoger un sitio de biopsia el clínico debe asegurarse que el espécimen incluye componente rojo.³⁰



Vista clínica de una eritroplasia.⁷⁷

6.4 Displasia

Se llama displasia a los cambios que muestra el epitelio como son alteraciones celulares, intracelulares y estructurales. La displasia es un cambio cancerizable del epitelio que puede ser en algunos casos reversible, cuando es leve o moderada, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.⁴⁹

Los patólogos orales usan el término displasia epitelial para indicar características microscópicas en un espécimen de biopsia que es asociado con un riesgo de cambio maligno y luego asigna un grado de severidad.²⁷

La magnitud de una displasia epitelial se expresa mediante la asignación de un grado leve, moderado o grave, basado en su aspecto microscópico.

El aspecto clínico de la displasia epitelial se observa con mucha frecuencia como un área de leucoplasia similar a otras lesiones blancas de aspecto inofensivo.

El grado de una displasia epitelial puede aumentar con el tiempo si no se elimina el factor de riesgo. Cuando se elimina el factor inductor, algunas formas incipientes revertirán y el epitelio volverá a la normalidad aunque en algunos casos esto no es posible.

Cuando las células displásicas atraviesan la membrana basal y penetran en el tejido conjuntivo adyacente, se considera como un carcinoma epidermoide microinvasivo o invasivo de forma superficial.⁶⁷



Esta placa blanca muestra severa displasia epitelial al estudiarla con biopsia.³⁰

7. LESIONES MALIGNAS

La palabra cáncer es un término genérico que se emplea para designar un grupo de entidades que difieren de forma variable en su histogénesis, morfología, evolución clínica y pronóstico, presentando particularidades morfológicas y biológicas que permiten clasificar e identificar por separado diferentes lesiones. En esencia tiene comportamiento biológico maligno y presenta diferencias fundamentales con las neoplasias benignas.

Una neoplasia maligna se define como aquel crecimiento celular que se desarrolla de manera autónoma, estando fuera del control biológico del resto del organismo del individuo afectado; crecimiento que provoca invasión y alteración tisular local y a distancia, si fueran generadas metástasis.

Un carcinoma es una neoplasia maligna de tejido de origen epitelial, como el que recubre a la mucosa oral.

7.1 Carcinoma in situ

Se llama carcinoma in situ cuando los cambios displásicos afectan todo el espesor del epitelio pero la membrana basal epitelial permanece intacta. Es considerada una neoplasia preinvasiva.⁶³

7.2 Carcinoma epidermoide

El cáncer más frecuente de mucosa y de la cavidad oral en general es el carcinoma epidermoide (CE) o carcinoma de células planas, que se define como una neoplasia maligna del epitelio plano estratificado.

La implantación de un CE es gradual, en la clínica pueden aparecer primero como lesiones blancas o ulceradas inocuas, que hasta un cierto límite son

controlables. Si se les permitiera evolucionar, mostrarán evidencias de destrucción de tejidos superficiales y profundos, siendo firmes al tacto, ulceradas de aspecto mixto blanco y rojo y con un olor característico producto de la necrosis y muerte celular que le acompaña.⁴⁹

La extensión local del carcinoma epidermoide está condicionada por la anatomía local, por lo que cada localización tiene su propio patrón. A partir de los focos de origen, el tumor se extiende infiltrando o comprimiendo los tejidos vecinos. Se distingue tres tipos de estructura de crecimiento: vegetante, infiltrante y ulcerado.

La mayoría de carcinomas epidermoides suele ser superficial y en menor grado submucoso. En los casos submucosos, a partir de los conductos de las glándulas salivales menores, puede extenderse ampliamente por debajo de la mucosa.

La invasión del músculo es frecuente y ocurre tempranamente en la evolución. El hueso y el cartílago actúan como una barrera de propagación, su invasión es tardíamente.

Es relativamente frecuente la diseminación tumoral a lo largo del trayecto de un nervio o a través de los espacios perineurales. La invasión de la microcirculación es frecuente en carcinoma de cabeza y cuello.

7.3 Carcinoma de células fusiformes

Forma rara de carcinoma epidermoide poco diferenciado constituido por células epiteliales alargadas cuyo aspecto recuerda un fibrosarcoma.

Se presenta principalmente en hombres y afecta más a menudo al labio inferior y a la lengua. A veces está afectada la mucosa alveolar o la encía; la lesión suele ser ulcerada.

7.4 Carcinoma nasofaríngeo

Forma agresiva de carcinoma epidermoide localizado en la nasofaringe y que tiene niveles de diferenciación variables; a menudo se descubre por primera vez como lesión metastásica en un ganglio linfático de la región lateral del cuello.

7.5 Carcinoma adenoide de células planas

Raro proceso epitelial maligno, de bajo grado, que afecta la piel expuesta al sol de la cara y el labio inferior.

7.6 Carcinoma adenoepidermoide

Carcinoma de la mucosa agresivo e infrecuente, constituido por una mezcla de células malignas planas y glandulares.

7.7 Carcinoma basaloide de células planas

Forma agresiva e infrecuente del carcinoma epidermoide poco diferenciado, constituido por agrupaciones medulares de células con áreas centrales de necrosis.

7.8 Carcinoma basocelular

Lesión maligna frecuente de la piel, localmente destructiva, no metastatizante, constituido por agrupaciones medulares de células basaloideas.⁶⁷

7.9 Metástasis linfáticas

Los carcinomas de cabeza y cuello tienen tendencia a metastatizar a ganglios linfáticos regionales. El camino frecuente es la invasión de la red linfática capilar y la diseminación a los ganglios.

La frecuencia y distribución varía con la localización del tumor primario. También existe una relación entre el tamaño pues a mayor tamaño existe mayor posibilidad de diseminación. Otro factor es la diferenciación pues a mayor diferenciación menor grado de afectación. Las lesiones recidivantes presentan un riesgo mayor de diseminación linfática.

La diseminación sigue un orden sistemático de estaciones ganglionares. La invasión puede ser homolateral o bilateral según la localización del tumor primario.

Existen metástasis linfáticas subclínicas en las cuales ganglios inicialmente negativos se convierten en positivos.

7.10 Metástasis a distancia

La diseminación del cáncer de cabeza y cuello suele ser más frecuente por vía linfática por lo tanto las metástasis a distancia suelen ser raras. Son tardías y ocurren después de la afectación de los linfáticos de la zona. Son mayormente probables en tumores de lengua, hipofaringe y nasofaringe. El estadio de tamaño es relevante pues T3 y T4 tienen más probabilidad de desarrollar metástasis al igual que N2 y N3.

7.11 Segundos tumores primarios

La incidencia es más alta en cáncer de hipofaringe y pacientes con cáncer en suelo de boca, cresta alveolar inferior y trigono retromolar además son mas frecuentes en hombres que en mujeres.

7.12 Factores pronóstico

El pronóstico de los pacientes con cáncer esta delineado por: factores propios del tumor, determinados por el huésped y por el tratamiento.

Factores del huésped

La edad puede afectar la supervivencia de cinco formas:

- * La proporción de pacientes que pueden ser tratados disminuye con la edad
- * La tasa de muertes por tumores segundos primarios aumenta con la edad
- * La tasa de muertes por patologías intercurrentes aumenta con la edad
- * El estadio de presentación puede cambiar con la edad
- * Podría existir algún efecto biológico dependiente de la edad que influyese en la tasa de crecimiento del mismo tumor

La supervivencia de las mujeres con cáncer oral es mucho mayor que en los hombres. Se ha sugerido que pueden intervenir factores hormonales, genéticos e inmunológicos para explicar lo anterior expuesto.

Se ha encontrado relación entre la inmunidad celular y el pronóstico. La inmunidad celular está comprometida en pacientes desnutridos. Hay una correlación entre malnutrición e inmunidad celular.

FACTORES DEL TUMOR

Factores T. La localización del tumor es importante. El tamaño del tumor primario influye sobre el pronóstico porque se relaciona con mayor incidencia de metástasis regionales y de este modo influye en el pronóstico.

Factores N. El estado de los ganglios linfáticos regionales cervicales es el factor pronóstico más importante en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Cuando existen metástasis linfáticas regionales en el momento de la presentación, o aparecen posteriormente durante el seguimiento, la tasa de curación disminuye a la mitad.

Los siguientes parámetros clínicos son importantes en la valoración de las metástasis regionales: tamaño, número, fijación y nivel.

Los parámetros histológicos son mucho más importantes que los clínicos en la valoración del cuello. La invasión extranodal y el número de ganglios histológicamente positivos son los factores pronóstico más significativos tanto para la recidiva a nivel regional como a distancia. El hallazgo en un paciente de cuatro o más adenopatías positivas histológicamente y extensión extranodal supone la posibilidad de desarrollar metástasis a distancia en un 60% o más. Igualmente la existencia de adenopatías positivas histológicamente por niveles es un indicador pronóstico muy fiable de la aparición de metástasis a distancia.

La aparición de adenopatías cervicales es el factor pronóstico más importante, y solo uno de cada tres pacientes con N+ sobrevive más de cinco años.

A mayor número de ganglios positivos y con la existencia de extensión extracapsular, la posibilidad de curación disminuye.

En cuanto más diferenciado es el carcinoma epidermoide, menos probable es que recurra localmente después del tratamiento y que metastatice.

Los pacientes con tumores diploides parecen tener en general mejor supervivencia que con tumores no diploides. Aproximadamente dos tercios de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello son no diploides.

En el curso de desarrollo tumoral ocurren cambios cuantitativos en el nivel de una gran variedad de sustancias del suero. Se les da el nombre de marcadores tumorales. Los marcadores pueden ser del propio tumor o producidos por el huésped en respuesta al desarrollo tumoral.

Algunos de los usos de los marcadores tumorales son monitorizar la reducción de la masa tumoral, detectar la recurrencia de metástasis después del tratamiento, predecir el pronóstico del paciente midiendo los niveles del marcador tumoral.

Los marcadores tumorales de cáncer de cabeza y cuello tienen muy baja sensibilidad y especificidad. Otra desventaja es la relación inconstante con la masa tumoral.⁶⁸

CAPÍTULO III. DIAGNÓSTICO

8. Examen del paciente

El primer paso en la evaluación del paciente es una revisión cuidadosa de la historia médica del paciente para identificar cualquier factor predisponente para cáncer oral.⁴⁵

8.1 Historia Clínica

Es un documento legal que recoge la descripción completa, ordenada y precisa de la relación entre el profesional y el paciente. Es un documento confidencial. El profesional debe hacer un registro ordenado, secuencial y permanente de todos los fenómenos clínicos del paciente. La propedéutica es el conjunto ordenado de métodos y procedimientos de los que se vale el clínico para observar los síntomas. Con la semiología estudiamos el conjunto de síntomas y signos. Partes de la historia clínica:

1. Datos personales del paciente.
2. Anamnesis: interrogatorio del motivo de consulta.
3. Antecedentes personales patológicos y no patológicos.
4. Antecedentes heredo familiares.⁸¹

8.2 Exploración bucal

Se necesitan pocos instrumentos para el examen bucal clínico. Los sentidos que se utilizan principalmente son la vista y el tacto; con la vista se observa cualquier alteración de color y forma, y con el tacto se pueden palpar cambios de consistencia, esto provee de datos importantes sobre el entendimiento de la lesión.

Los abatelenguas son necesarios para poder bajar la lengua o retraer la mucosa yugal y poder observar los lugares que no se observan en una posición relajada de los tejidos; son útiles los espejos bucales para la visualización de las zonas posteriores o donde la perspectiva horizontal no es suficiente.

Es necesario utilizar gasas para sujetar la lengua para poder observar sus bordes laterales, o raspar y desprender placas blancas como aquellas que puedan corresponder a candidiasis. Un instrumento de cristal plano ayuda a realizar la vitropresión en el diagnóstico de lesiones vasculares o congestivas.



Examen de la lengua.³⁰

Es requisito una iluminación adecuada.

La primera estructura que se tiene a la vista son los labios, se revisan abiertos y cerrados; se observa su color, hidratación, superficie, presencia de algún aumento de volumen, simetría o depresión, se palpan en busca de cualquier tumefacción o induración. Posteriormente se observan las comisuras; se revisa la existencia de escamas, grietas profundas, se valora la pérdida de dimensión vertical, hidratación y superficie.

Los labios se retraen para observar la mucosa labial inferior y superior; se palpan con intención de sentir las glándulas accesorias, inserciones musculares a nivel de fondo de saco, cambios de consistencia o aumentos de volumen, se observa su hidratación, cambios de color y superficie.

La mucosa yugal se retrae con abatelenguas o con las manos para lograr observarla, se valora la permeabilidad del conducto parotídeo, la hidratación de

la mucosa, superficie, aumentos de volumen, laceraciones y fondo de saco en vestíbulos.

La evaluación clínica de encía y dientes es menos incisiva, ya que la mayoría de los pacientes son remitidos por odontólogos quienes tratan previamente los padecimientos dentales o periodontales; sin embargo, se deben observar los procesos patológicos que estén asociados a estas estructuras.

Posteriormente se pide al paciente inclinar la cabeza hacia atrás, dirigiendo la luz de la lámpara para observar el paladar duro y blando, se analiza la superficie de la mucosa, su hidratación, cambios de color y forma, se palpa tratando de buscar aumentos óseos o depresiones en el caso de paladar duro. A continuación se examinan los pilares faríngeos deprimiendo la lengua con abatelenguas y se valora el estado de las tonsilas, alteraciones en la úvula e hidratación.

Se procede al examen de la lengua, se pide al paciente que muestre la misma; se observa el dorso y el estado de las papilas, aumentos de volumen, color, textura, la higiene. Posteriormente el clínico toma la lengua del paciente con una gasa para poder manipularla y se observa los bordes laterales y la parte más posterior de la lengua. Después se le indica al paciente que toque su paladar con la punta de la lengua, se observa en ese momento el vientre lingual y se examinan las venas raninas, la lubricación, longitud del frenillo lingual y vascularización.

El piso de la boca se revisa simultáneamente a la zona ventral de la lengua, se observan la salida de los conductos de las glándulas submandibulares, lubricación, vascularización, color y aumentos de volumen. Después se palpa con el dedo índice el cuerpo mandibular y las glándulas submandibulares.

8.3 Exploración extrabucal

Se procede a realizar una inspección extrabucal, se comprueba la simetría facial. Es importante la inspección para observar la distribución del sistema piloso. Observar la coloración que presente la piel.

También es necesaria la palpación de las articulaciones témporomandibulares.

69

8.4 Examen de los ganglios linfáticos

Deben examinarse por inspección y palpación, sistemáticamente y sin omitir grupos ganglionares superficiales accesibles.

La inspección tiene por objeto encontrar asimetrías o masas visibles. La piel por encima de los ganglios normales no debe tener alteraciones.

La palpación se realiza con uno o más dedos, ejerciendo presión variable y realizando movimientos circulares.

Los ganglios normales son estructuras elipsoidales, son indoloros a la palpación y tienen una consistencia blanda y elástica además de ser móviles.

- ✧ Ganglios occipitales. Se encuentran entre la protuberancia occipital externa y el proceso mastoideo por fuera de las masas musculares.
- ✧ Ganglios mastoideos. Están ubicados por detrás de la oreja, sobre el proceso mastoideo a nivel de la inserción del músculo esternocleidomastoideo.
- ✧ Ganglios preauriculares. Se ubican por delante del tragus del pabellón auricular.
- ✧ Ganglios submaxilares. Se hallan por debajo de la mandíbula.
- ✧ Ganglios submentonianos. Se ubican por debajo de la sínfisis mentoniana.
- ✧ Ganglios yugulares o cervicales anteriores. Se ubican a lo largo del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, desde el ángulo mandibular hasta la clavícula.
- ✧ Ganglios cervicales posteriores. Se encuentran a lo largo del borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y por delante del trapecio.

- * Ganglios supraclaviculares. Están por detrás de las inserciones claviculares del músculo esternocleidomastoideo.⁷⁰



Examen de los ganglios linfáticos.⁷¹

9. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

9.1 Azul de toluidina

El azul de toluidina es un tinte azul con afinidad alta para ADN y mitocondrias y es rápidamente absorbido por aquellas células que se están dividiendo como las células neoplásicas. Esta prueba es efectiva para detectar carcinoma o cáncer oral in situ pero no es tan sensitiva para la detección de displasia.

Al igual que tiñe las células neoplásicas también tiñe las condiciones inflamatorias o tejido en reparación, es importante que el clínico tenga experiencia en la interpretación para no dar lugar a resultados positivos falsos. Se recomienda como una prueba auxiliar en la vigilancia de poblaciones en riesgo alto de cáncer oral.

El azul de toluidina es útil para exámenes prequirúrgicos después del diagnóstico de una malignidad en cavidad oral.^{7,36}

9.2 Quimioluminiscencia

En esta prueba se utiliza un quimioluminiscente ligero en azul son el objetivo de facilitar la visualización de las lesiones orales con displasia. Esta tecnología inició en la ginecología donde el especuloscopio del cervix ha demostrado ser útil para diagnosticar cáncer tempranamente.

Para realizar esta prueba se le pide al paciente que enjuague su boca con ácido acético al 1% el cual deshidrata el epitelio de la superficie. Se hace en una habitación oscura en la cual se tiene el quimioluminiscente encendido, la mucosa alterada se observa opaca, alertando al médico sobre la necesidad de una biopsia por bisturí.⁴⁷

9.3 Citología exfoliativa

La citología exfoliativa oral es una técnica de diagnóstico. Las indicaciones para su uso incluyen lesiones mucosas orales. La citología oral tiene un índice de la exactitud del 90% en diagnosticar el cáncer oral. La técnica de citología exfoliativa es fácil de realizar y pueden proveer del dentista ayuda en los casos donde puede dudar de realizar un procedimiento invasor, como una biopsia, o desee más información con respecto a una lesión antes de referir al paciente.⁷⁴

La citología exfoliativa es el examen histopatológico de las células que han sido obtenidas por su retiro físico, seguidas por su colocación en una diapositiva de cristal, y después teñidas apropiadamente. El término "borrón de transferencia del Pap" se utiliza comúnmente para la citología exfoliativa, pero refiere solamente al método de tinción y está en el honor del hombre que desarrolló la técnica el doctor Papanicolaou.

Indicaciones

Los siguientes son indicaciones para el uso de borrones de transferencia citológicas orales:

- Una lesión mucosa que aparece clínicamente inofensiva
- Evaluación de una lesión mucosa extensa cuando no es posible hacer un suficiente número de las biopsias incisional para el muestreo adecuado.
- Carta recordativa para los pacientes con una diagnosis anterior de una lesión mucosa premaligna.
- Si el estado médico del paciente es demasiado frágil para una biopsia quirúrgica o si el paciente rechaza la técnica.

- Para determinar candidiasis oral potencial e infecciones virales.

La citología se debe considerar para cualquier lesión de la superficie de la mucosa oral si el diagnóstico no se puede establecer por el examen o la historia clínica.

Contraindicaciones

No hay contraindicaciones sabidas a la citología exfoliativa oral.⁷⁴

Es una técnica útil, económica y practica en el diagnóstico de displasia oral y carcinoma.⁵⁵

Puede ser realizada por personal dental no entrenado además de ser bien aceptada por los pacientes.²⁹



Citología exfoliativa.¹⁶

9.4 Inmunohistoquímica

Son un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los antígenos correspondientes. Esta reacción es visible sólo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.

En las técnicas de inmunofluorescencia se utilizan como marcadores compuestos de fluoresceína que bajo la luz ultravioleta emiten luz de longitud

de onda visible, que depende de la naturaleza del compuesto. Estas técnicas requieren muestras en fresco y congeladas, sin fijación convencional, pues los antígenos presentes en las superficies celulares son muy lábiles a la fijación en formalina. La inmunofluorescencia directa, pese a ser muy sensible, presenta como inconveniente la falta de permanencia de la fluorescencia, es necesaria microscopía especializada y el detalle morfológico no es bueno. Es necesario fotografiar la reacción.

En las técnicas de inmunoperoxidasa se utilizan como marcadores enzimas capaces de hacer cambiar de color un sustrato incoloro. Estos marcadores pueden conjugarse directamente al anticuerpo primario o bien indirectamente mediante otros anticuerpos secundarios o sustancias como biotina o proteína A.

Las técnicas inmunohistoquímicas enzimáticas permiten una localización más precisa de las reacciones, ya que la tinción es permanente, estable, puede contrastarse y puede ser evaluada con microscopio de luz. Los anticuerpos monoclonales permiten aumentar la especificidad, sensibilidad de esta técnica. Las desventajas que existen son: presencia de reacción inespecífica, especialmente cuando se utilizan anticuerpos policlonales, algunos reactivos son potencialmente carcinógenos y su manipulación debe ser cuidadosa, requieren estandarización precisa y estricto control de calidad. Existen diversos tipos de técnicas, cuya indicación dependerá del anticuerpo a utilizar (monoclonal o policlonal), material disponible (fresco, congelado o fijado en formalina) y antígenos a estudiar (de superficie o membrana, citoplasmáticos o nucleares).

Estas técnicas necesitan de controles internos o paralelos, usualmente positivos y negativos. El control negativo se obtiene realizando la misma técnica, pero con omisión del paso de incubación con anticuerpo primario. Existen sistemas automatizados que permiten la tinción de un gran número de casos simultáneamente con la ventaja de pasos definidos y estandarización de las variables usuales con costo relativamente bajo y en mucho menor tiempo.

La inmunohistoquímica tiene utilidad diagnóstica en identificación de diferenciación y de marcadores pronósticos de neoplasias los llamados marcadores tumorales. Es posible la identificación de los productos de oncogenes y de genes supresores de tumores con anticuerpos monoclonales, especialmente contra c-erbB-2, bcl-2, p21, Rb1 y p53; la identificación de marcadores de diferenciación como HMB-45 para melanocitos (melanoma), AE1 para carcinomas, vimentina para sarcomas y CD45 para leucitos (linfomas).

Es importante considerar que es importante la preservación del tejido y en consecuencia de los antígenos. La mayoría de los antígenos se conservan después de la fijación en formalina e inclusión en parafina. Algunos son más lábiles y sólo se detectan en cortes de congelación.

Uno de los problemas actuales con estas técnicas es la interpretación de los resultados. Los errores de interpretación disminuyen a nivel aceptable cuando el patólogo y sus colaboradores tiene experiencia en estas técnicas y los resultados se analizan a la luz de los demás hallazgos clínico-patológicos.⁷³

9.5 Biología molecular

Este conjunto de técnicas, nos permite analizar fenómenos biológicos y patológicos a nivel molecular.

Existen las siguientes técnicas: hibridación in situ, reacción en cadena de polimerasa (PCR), in situ-PCR , análisis de polimorfismo de fragmentos de restricción, Southern blot, Western blot y Northern blot. Todas las técnicas mencionadas pueden aplicarse al material obtenido por biopsia, autopsia e incluso muestras citológicas.

La técnica de Southern blot permite el análisis de ADN genómico o fragmentos definidos de ADN después de digestión con endonucleasas de restricción. La técnica de Northern blot permite estudiar ARN en forma análoga. El Western blot es una técnica inmunológica derivada, que se utiliza para analizar antígenos proteicos. Las proteínas se separan mediante electroforesis y se

transfieren a una membrana sólida o membrana o filtro. La membrana se incubaba con anticuerpos, los que se detectan ulteriormente con sondas marcadas radioactivamente o con enzimas.⁸²

9.6 Tomografía axial computarizada

La TAC es la reconstrucción por medio de un ordenador de un plano tomográfico de un objeto. La tomografía se obtiene mediante el movimiento combinado del tubo de rayos X hacia un lado mientras la placa radiográfica se mueve hacia el lado contrario, por lo que una superficie plana de la anatomía humana es perfectamente visible.

La imagen se consigue por medio de medidas de absorción de rayos X hechas alrededor del objeto. El ordenador se utiliza para sintetizar imágenes. Cada corte está compuesto por un determinado número de elementos volumétricos, cada uno de los cuales tiene una absorción característica la cual se representa en el monitor como una imagen bidimensional de cada uno de estos elementos.

Una desventaja es que a mayor número de cortes, mayor será la radiación recibida por el paciente.

Es capaz de detectar cualquier detalle que mida de 1 a 2mm, además dependiendo de su densidad nos da una aproximación del tipo de tejido que se está estudiando.

Para aumentar la definición se pueden utilizar medios de contraste para obtener imágenes más nítidas.⁷⁶

9.7 Resonancia magnética

Es una técnica no ionizante y no invasora, a través de ondas de radiofrecuencia se pueden observar los tejidos blandos.

El tejido a ser estudiado se coloca dentro del diámetro de acceso de un electroimán, exponiendo a los núcleos de elementos incluidos a un campo magnético uniforme.

Permite obtener imágenes transversales y longitudinales del cuerpo humano, la imagen es similar a la del TAC pero existe más finura en el detalle. Se obtienen cortes en forma directa en cualquier dirección. Se pueden observar vasos sanguíneos sin necesidad de usar métodos de contraste.⁷⁶

9.8 PET-CT

Es la técnica más avanzada en imagenología médica no invasora. La tomografía por emisión de positrones proporciona en imágenes información funcional, bioquímica y metabólica del cuerpo humano, por medio de la utilización de radiofármacos emisores de positrones.

La tomografía axial computarizada o multicorte es una técnica de imagen morfológica de diagnóstico que permite observar los cambios en la estructura corporal con relación al padecimiento.

En el PET-CT se fusionan las imágenes moleculares con las referencias anatómicas y originan una imagen funcional y anatómica en menor tiempo, además de que aumenta la sensibilidad y especificidad del estudio.

Tiene aplicación en oncología, cardiología, neurología y psiquiatría además en algunos procesos infecciosos.

En oncología se utiliza para diagnosticar la enfermedad antes de que produzca cambios estructurales y realizar estudio diferencial entre benignidad y malignidad, puede identificar el estado y extensión de metástasis. Sirve para clasificar al paciente, establecer un pronóstico, valorar el tratamiento y establecer la terapéutica óptima.⁸¹

En cáncer de cabeza y cuello específicamente se utiliza para realizar el diagnóstico diferencial entre recurrencia tumoral y cambios fibróticos al postratamiento. Se pueden detectar recurrencias y en ocasiones segundos tumores primarios. Es útil para localizar el sitio óptimo para la toma de biopsia.⁵⁹



PET- CT. FACULTAD DE MEDICINA UNAM.

CAPÍTULO IV. BIOPSIA POR CEPILLADO

10. BIOPSIA POR CEPILLADO

10.1 Descripción

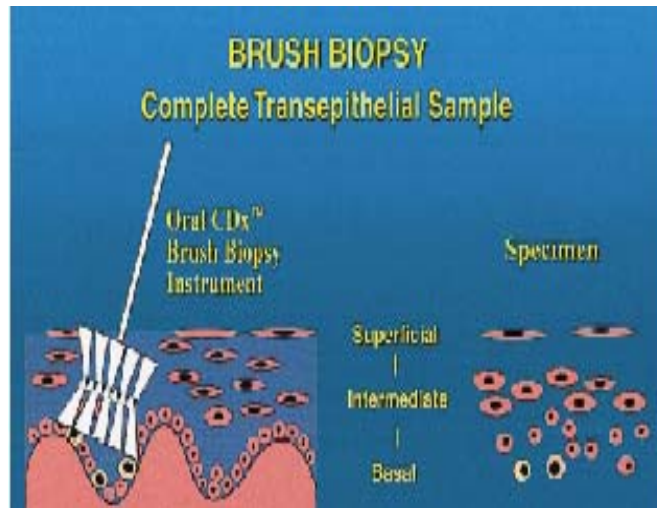
La biopsia por cepillado oral es una técnica citopatológica simple, indolora y altamente precisa.⁷ Es capaz de determinar atipia celular y por tanto la probabilidad de displasia epitelial oral.¹¹

Recientemente basada en estudios diversos la técnica de biopsia por cepillado está propuesta como un método altamente preciso para detectar lesiones precancerosas y cancerosas.³²

Es un método valioso, con alta sensibilidad y especificidad en el cual existe un grado mínimo de invasión que sirve para el diagnóstico temprano y vigilancia de displasias orales y carcinoma epidermoide de apariencia inocua.^{1,8}

Los problemas de muestreo asociados con la citología exfoliativa son solucionados en esta técnica al utilizar un cepillo diseñado para probar células de todos los estratos del epitelio.⁷

Esta técnica permite a los dentistas generales determinar el significado de anomalías epiteliales que detectan durante un examen oral rutinario. Esta técnica ayuda a determinar que lesiones con apariencia inocua requieren una biopsia con bisturí inmediatamente.⁹



Biopsia por cepillado.¹⁶

10.2 Componentes del kit para biopsia por cepillado

Cepillo. Es un cepillo erizado circular especialmente diseñado para tener fácil acceso a todas las áreas de la cavidad oral y obtener una muestra transepitelial completa. Este cepillo se proporciona estéril.



Instrumento para la biopsia por cepillado.¹⁶

Portaobjetos. Es una lámina de vidrio para colocar la muestra. La cual trae un código en un extremo para identificar la muestra.

Fijador. Es una solución fijadora la cual esta compuesta por glicol de alcohol y propileno.

Contenedor de plástico. Es un estuche plástico el cual se utiliza para proteger la muestra y enviarla al laboratorio.

Forma para el laboratorio. Esta contiene información sobre el personal que remite la muestra. Información sobre el paciente y descripción clínica de la lesión. Además cuenta con una forma en la que el paciente otorga el consentimiento informado.^{1,7,37}



Componentes del KIT.³⁷

10.3 Costo

Este Kit se provee en Estados Unidos de América y en Europa. Los proveedores que proporcionan información sobre el costo de este kit son:

Sullivan Shein.		\$37.99
Practicon	1-3	\$35.99
	4-11	\$33.29
	12+	\$32.39

10.4 Indicaciones

Las indicaciones para este tipo de biopsia incluyen:

- ❄ Alteraciones epiteliales clínicamente perceptibles.
- ❄ Lesiones pequeñas
- ❄ Lesiones poco sospechosas
- ❄ Lesiones con etiología desconocida. ^{1,2}
- ❄ Lesiones que requieren un monitoreo periódico por ser crónicas y en las cuales ya se realizó previamente una biopsia con bisturí. ⁴
- * Lesiones asintomáticas. ⁹

10.5 Contraindicaciones

- ❄ Lesiones con epitelio intacto.
- ❄ Lesiones orales con etiología obvia. ⁹
- ❄ Lesiones que son altamente sospechosas y requieren inmediatamente una biopsia con bisturí. ¹
- ❄ Lesiones que se encuentran en la submucosa como son: mucoceles, fibromas, lesiones pigmentadas o lesiones vasculares. ^{1,7}

10.6 Sensibilidad

La sensibilidad es la probabilidad de que un paciente con enfermedad será correctamente reportado como positivo.

Los doctores Ricks y Pizarrero en octubre de 1999 realizaron un estudio multicentral en su laboratorio y determinaron que la sensibilidad de la biopsia por cepillado es de 96%, porcentaje que coincidió con un estudio realizado por Sciuba. ^{3,10}

10.7 Especificidad

La especificidad es la probabilidad de que un paciente sin enfermedad estará correctamente reportado como negativo.

Los doctores Ricks y Pizarrero determinaron que la especificidad de la biopsia por cepillado es de 90%, porcentaje que coincidió con un estudio realizado por Sciuba.^{3,10}

10.8 Valor predictivo positivo

El valor predictivo positivo de una prueba es la probabilidad de que un resultado experimental positivo será confirmado como tal.

El valor predictivo positivo de una prueba es altamente dependiente del predominio de la enfermedad. Los doctores Ricks y Pizarrero determinaron que es de un 38%. Los doctores Burns, Page y Abbey indicaron que es de un 38.3%.^{1,3} Poate en el año 2004 nos indica que el valor predictivo positivo es mayor al 44%.^{3,37}

Las células obtenidas por biopsia por cepillado pueden ser estudiadas por los siguientes métodos adicionales: análisis de imagen asistido por computadora, citometría del ADN, inmunohistoquímica, citología del monoestrato y análisis molecular biológico. Todos estos métodos aumentan la sensibilidad y especificidad de la biopsia por cepillado al 100%.¹⁴

10.9 Ventajas

Es bien aceptada por los pacientes por ser indolora, no causa incomodidad, existe sangrado mínimo, no es necesario utilizar sutura.²⁰ Además para realizar esta técnica no se requiere de anestésico tópico ni local.¹

El término “biopsia” es generalmente percibido por los pacientes de manera negativa pues cree que su propósito es verificar el diagnóstico de cáncer. Los pacientes por esta razón son aprehensivos a esta técnica pero al mencionar que existe una técnica no invasiva como la biopsia del cepillo se puede aminorar el estrés que experimenta el paciente.¹⁸

10.10 Técnica

- * Identificar la lesión
- * Otorgar una explicación detallada de la técnica que se realizará al paciente para que pueda dar el consentimiento informado
- * Se humedece el cepillo con agua o saliva del paciente eliminando el exceso de humedad, se coloca el cepillo en la superficie de la lesión. Se utiliza la parte del cepillo que dé mejor acceso a la lesión o aquel que proporcione mayor comodidad. Se rota el cepillo en contra de la lesión siguiendo el sentido de las manecillas del reloj con presión moderada, se debe observar una curva leve en el eje del cepillo antes de empezar el movimiento giratorio. El cepillo deberá ser repetidamente rotado en la mayoría de los casos se hace de 5 a 15 veces dependiendo del tipo de lesión. Cuando se obtiene un espécimen transepitelial se observa ya sea un sangrado o cuando es una lesión queratinizada se observa un tejido fino rosado. Las lesiones rojas o ulceradas normalmente requieren menos rotaciones que las lesiones blancas.



Cepillo para biopsia por cepillado.⁷⁵



Rotación del cepillo. ⁷⁷



Toma de la biopsia por cepillado. ³⁷

* Las células obtenidas se transfieren a un portaobjetos de cristal, distribuyendo el material obtenido. Debe observarse a contra luz una película delgada de material lo cual representará el espécimen de la biopsia, sí esto no se logra es necesario obtener material adicional de la lesión del paciente utilizando el mismo instrumento.



Transferencia de la muestra al portaobjetos. ⁷⁷

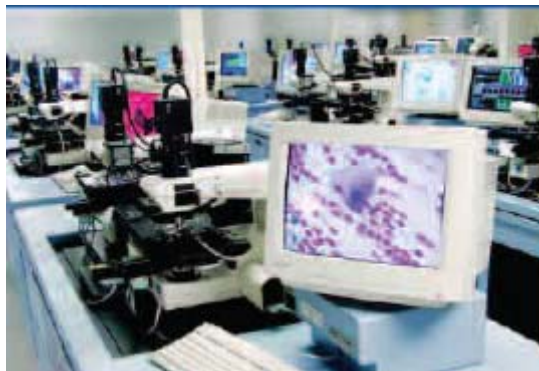
* Inmediatamente se vierte una gota de solución fijadora (glicol de alcohol / propileno), se deja transcurrir de 15-20 minutos que es cuando

- * La muestra es colocada en el envase plástico que esta provisto en el juego.
- * El kit contiene una forma que debe ser llenada y enviada junto con el espécimen al laboratorio. Esta forma contiene datos del paciente y la descripción clínica de la lesión.^{1,7,11,37}

10.11 Análisis de laboratorio

La muestra celular al llegar al laboratorio será teñida por un método de Papanicolau modificado y examinado por un sistema automatizado de microscopio guiado por computadora.

El software es un procesador de imágenes especialmente diseñado para la detección de células de la mucosa oral premalignas o malignas. Detecta cualquier anomalía en la morfología de la célula, incluidas las alteraciones en el tamaño celular, grado de queratinización, intensidad de la tinción nuclear y tamaño y son analizados. Las imágenes producidas por este software son analizadas y refinadas a tal nivel que pueden identificar dos células anormales entre miles de células entre las que se encuentran queratinocitos, células de la inflamación, eritrocitos y demás células que pueden detectarse dentro de un espécimen obtenido mediante biopsia por cepillado.^{7, 37}



Análisis por computadora.⁷⁷

Las características de este software lo hacen sumamente sensitivo y confiable, éste no realiza el diagnóstico final pero le presenta al patólogo en un monitor de alta resolución las células anormales detectadas para que este las verifique y las clasifique como positivo, negativo o atípico.^{1, 7, 37}



Revisión hecha por el patólogo.⁷⁷

10.12 Resultados de la prueba

Los resultados de la biopsia por cepillado son clasificados en cuatro categorías: positivo, atípico, negativo e inadecuado.

Positivo. Es cuando existe evidencia celular definitiva de displasia epitelial o carcinoma. Al indicarse que existe una lesión precancerosa o cancerosa todos los pacientes con un informe positivo deben someterse a una biopsia con bisturí con estudio histopatológico para dar el diagnóstico definitivo.

Atípico. Existen cambios epiteliales pero el diagnóstico es incierto. Un espécimen con estas características nos indica que hay células anormales, una tercera parte de estos casos presenta una lesión precancerosa o cancerosa por lo tanto es importante evaluar al paciente realizando una biopsia por bisturí con estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo.

Negativo. No existe ninguna anormalidad epitelial. Es importante hacer énfasis en que los pacientes reportados con resultados negativos deben tener un seguimiento. Las lesiones que persisten y permanecen inalteradas deben volver a evaluarse en seis meses. Las lesiones que cambian su aspecto clínico requieren ser evaluadas tan pronto como el paciente o el dentista perciban la alteración. Un resultado negativo nos da la oportunidad de promover una

modificación del comportamiento del paciente para eliminar los factores de riesgo y señalar la importancia de seguimiento de la lesión.

Inadecuado. Es cuando el espécimen no es transepitelial, esto es que la muestra no contiene células de los tres estratos epiteliales y por tanto no se puede analizar. En este resultado existe la necesidad de repetir el procedimiento.^{1, 7, 9,11, 12, 15,23}



Resultados.⁷⁷

CAPÍTULO V. TÉCNICAS ADJUNTAS A LA BIOPSIA POR CEPILLADO

11. Citometría de ADN

Es un método adjunto a la técnica de biopsia por cepillado en el cual se determina el grado o presencia de aneuploidía, la cual es un marcador para la transformación neoplásica. La citometría de ADN es una herramienta muy sensitiva y altamente específica. Esta técnica identifica células neoplásicas en tinciones orales.^{22,24,37,52}

La citometría estática realiza estudios de ploidia y otros de morfometría de los diversos organelos celulares. Las células son teñidas con el método de Feulgen que consigue una unión estequiométrica con el DNA nuclear. Se debe proceder sobre extensiones pensadas para estudio morfométrico en las que se unan al cristal mediante secado en cámara de desecación y con poli-L-lisina. Se debe hacer una destrucción de los citoplasmas con pepsina y una permeación del DNA mediante destrucción de histonas y proteínas de la matriz nuclear y posteriormente realizar la tinción con el reactivo de Schiff del Feulgen. El estudio de la ploidia se hace en al menos 200 núcleos de células con características morfológicas neoplásicas. El histograma se compara con controles externos como pueden ser hematíes de pollo y de carnero y controles internos que pueden ser linfocitos existentes en la preparación que se estudia.

En el análisis de imagen se realiza mediante un ordenador. En la citometría estática los extendidos celulares deben estar en monocapa y las células separadas unas de otras. Se inicia el estudio buscando áreas de la preparación en que las células reúnan las condiciones técnicas citadas de disposición individual y en monocapa. Se somete la imagen a algunas transformaciones para ser mejor vista por la máquina. Para ello se actúa con operadores locales o filtros digitales. Hay dos clases de filtros, el de paso bajo y el de paso alto. El primero selecciona en la imagen los niveles relativamente próximos de grises y desprecia o no deja pasar la gama de grises de valores

extremos muy disonantes. Los filtros de paso alto tratan de aumentar los límites de los elementos a estudiar. Para ello incrementan la diferencia entre la imagen y las zonas adyacentes resaltando el borde por ejemplo del contorno nuclear.

A continuación se decide cuales elementos no deben ser tenidos en cuenta en el estudio. En esquema los pixeles que interesan se pasan a blanco y los que se deprecian se funden en negro. Este proceso es llamado segmentación de la imagen puesto que separa los componentes de la imagen que van a ser estudiados. La segmentación puede ser interactiva, automática decidiéndolo la máquina o bien semiautomáticas en la que podemos incluir o quitar algunas células además del procesado automático. La erosión consiste en quitar la capa de pixeles de la superficie del objeto a medir, el fin último suele ser aislar células en contacto lo que permitirá su medida individual. La dilatación consiste en añadir una capa de pixeles a la superficie del objeto a analizar. Si se hacen una o más erosiones seguida de igual número de dilataciones no se obtiene obviamente la imagen inicial, a este proceso se le llama "opening" y al contrario "closing", es decir, dilataciones y después erosiones. La esqueletización de las imágenes se consigue estrechándolas hasta formar una línea. Esqueletos lineales indican formas simples, ovoideas o elipses y esqueletos ramificados corresponden a estructuras complejas.

La mayor diferencia de la citometría estática con la de flujo está en el hecho de que las células pueden elegirse. Esto la hace más sensible, encontrando más picos aneuploide sobre todo muy cercano al G0/G1.

Sin embargo hay que considerar que en las secciones para citometría estática hay núcleos cortados y su medida no corresponde a todo el núcleo. También es porque consideran que el número de células estudiado, es poco representativo. Además este estudio debe ser efectuado por personas con conocimientos morfológicos. Sin embargo se tiene ya suficiente experiencia de las dos técnicas y de los grados de correlación entre ambas. Es aconsejable si se tienen las dos y hay abundante material celular, empezar por la más rápida, la citometría de flujo y si los histogramas que se obtienen son aneuploides se da por acabado el estudio, pero si son diploides debe hacerse citometría

estática dado que aquella no descubre algunos picos aneuploides que encuentra ésta.⁷⁸

Resultados

Las medidas que pueden obtener los métodos cuantimétricos que tienen mayor aplicación práctica son la investigación de la ploidia y de la proliferación celular. Son de importancia porque el pronóstico de muchos tumores se relaciona con la carga de DNA y con la actividad mitótica. Sin embargo el pronóstico de neoplasias en estadios precoces o avanzados no suele tener correlación con la cantidad de DNA. En los estadios muy iniciales al ser los tratamientos muy efectivos la curva natural de evolución no es observada y en los muy avanzados el pronóstico no se modifica por la ploidía sino por el grado de diseminación de la neoplasia.

La ploidía en la citometría se recoge en histogramas que se comparan con los de poblaciones celulares control. Normalmente cerca del 90% de las células en un tejido están en fase G0 y G1 del ciclo celular es decir, en un momento en que no se están dividiendo y que su carga cromosómica está formada por el número de pares de cromosomas propios de la especie. Esto es conocido como 2c. El resto de las células están adquiriendo material de DNA o ya han alcanzado la cantidad doble de DNA (4c) y por tanto están preparándose o están listos para la mitosis. Son las fases S y G2 y M del ciclo celular. Por ello el histograma representativo de una población celular normal, está formado por un pico alto y mayor (2c) que corresponde a las fases G0/G1, una fase de meseta de las células en fase S que están sintetizando DNA (fase S), y otro pico menor (4c) correspondiente a las células en fase G2 y M .

El histograma se considera diploide si el pico primero y más alto, coincide con una desviación, en general, no muy superior al 10% con el de una población control que habitualmente está formada por hematíes de diversas especies o por células no tumorales del individuo en que estaba el tumor.

Cuando la distribución de las células en el dispersado problema coincide con el del control se dice que el índice de DNA (ID) es de 1 (ya que su cociente sería 1) y el revisado es por tanto diploide.

Todos los ID distintos de 1 se denominan aneuploides. Los menores de 1 hipoploides y los mayores de 1 hiperploides. Un ID de 2 se denomina histograma tetraploide y multiploide cuando hay múltiples picos correspondientes a otras tantas poblaciones celulares por el contenido de DNA.

La aneuploidia es frecuente en los tumores malignos y en general es un parámetro que señala peor pronóstico, aunque en algunos tumores indica lo contrario. Por estudios de cancerogénesis en animales se ha observado que antes de la transformación a carcinoma los epitelios presentan aneuploidia. Esto indica que el análisis de DNA puede ser utilizado para separar las displasias con mayor probabilidad de transformación maligna.⁷⁸

11.1 Tinción de Feulgen

La reacción de Feulgen es el método mas utilizado para determinar cuantitativamente el ADN, en muestras histológicas y citológicas.

El poder reproducir la reacción de Feulgen es esencial para la fiabilidad de la cuantificación del ADN.

Se puede aplicar en monocapas de cultivos celulares, biopsias de aspiración con aguja fina y preparados exfoliativos, cortes de tejidos fijados con formalina incluidos en parafina.

Reactivos

Ácido clorhídrico 5 M

Reactivo de Schiff

Bisulfito sódico concentrado

Técnica

PROCESO	TIEMPO
HCl (reactivo 1) a 22° C	50 min
Agua destilada	2 min
Agua destilada	2 min
Reactivo de Schiff (reactivo 2) a temperatura ambiente	60 min
Solución de lavado con bisulfito sódico	3 min
Solución de lavado con bisulfito sódico	3 min
Agua destilada	2 min
Agua destilada	2 min
Etanol 50%	1 min
Etanol 70%	1 min
Etanol 80%	1 min
Etanol 99%	1 min
Xileno	1 min

Resultado

Los núcleos se tiñen de rojo-violeta, el citoplasma y el fondo no deberían estar teñidos.

Observaciones

Los preparados deberían guardarse a oscuras durante 24 horas antes de la medición, esto es para que no haya cambios en el índice de refracción del montaje y pueda reproducirse la medición.⁷²

11.2 Sensibilidad y especificidad de la citometría del ADN en asociación con la biopsia por cepillado

Torsten realizó un estudio en el cual determinó que la sensibilidad de la citometría del ADN es de un 96.4%, la especificidad 100% y valor predictivo positivo 100%.

Al conjuntarla con la biopsia por cepillado aumentó la sensibilidad a un 98.2%, la especificidad y valor predictivo positivo al 100%.⁵²

Maraki por otra parte indica que la biopsia por cepillado junto con la citometría del ADN tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 97.4%.⁵³

12. Azul de toluidina

Un adjunto a la biopsia por cepillado es el azul de toluidina es una tinción que ayuda a elegir el mejor sitio para realizar la biopsia por cepillado. Una ventaja de esta tinción es que no interfiere con el estudio histopatológico.⁵⁸

13. Citomorfometría

Es una técnica cuantitativa la cual es un procedimiento rápido, de mínima invasión con especificidad y sensibilidad alta. 26, 51 Se utiliza para aumentar la sensibilidad de la biopsia por cepillado ya que es precisa, objetiva y reproducible.

Esta técnica evalúa parámetros como el área nuclear, área citoplasmática, y la relación núcleo citoplasma, así como diámetro nuclear y diámetro citoplasmático.

Cowpe encontró que el tejido que experimenta transformación maligna muestra una reducción en el área citoplasmática antes que en el área nuclear.

Ramaesh utilizó la citometría y determinó que el diámetro citoplasmático es mayor en la mucosa normal, menor en las displasias y disminuye aún mas en el carcinoma epidermoide; en contraste el diámetro nuclear es menor en la mucosa bucal y mayor en displasias y carcinoma epidermoide. Estos estudios

sugieren que estos datos son indicadores tempranos de transformación maligna.²³

14. Biología molecular

Las células obtenidas por biopsia por cepillado pueden ser supeditadas a análisis adicional. Muchos cambios ocurren a nivel molecular antes de que pueda observarse alguna alteración bajo el microscopio y antes de que los cambios clínicos ocurran. Los cambios moleculares incluyen cambios comunes en los sitios del cromosoma que conducen a los cambios en el ácido ribonucleico y subsiguiente producción de proteínas. Otros cambios moleculares incluyen alteraciones en p16, p53 y ciclina y es posible observarlas en células obtenidas por la biopsia por cepillado. El estudio de las células exfoliadas permite el examen de marcadores moleculares que permiten valorar la progresión del cambio y el resultado de la terapia.¹⁵

El gen p53 es donde mas frecuentemente se encuentran alteraciones genéticas en cáncer humano. Algunos autores han demostrado la aplicación clínica de la citología exfoliativa para detectar mutaciones en p53 como un marcador neoplásico específico para carcinoma epidermoide.²⁶

15. Identificación de las células apoptóticas en la biopsia por cepillado

La proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación son aspectos fundamentales en la biología del tumor. Las lesiones precancerosas y cancerosas requieren de un balance positivo entre la proliferación de la célula maligna y la apoptosis de la célula.

Se realizó un estudio en el cual fueron comparadas las células apoptóticas obtenidas de mucosa sana, leucoplasia oral con displasia y líquen plano oral.

Las células apoptóticas demostraron morfología idéntica en los tres especímenes, pero en la leucoplasia y el liquen plano fueron más numerosas.

La detección de células apoptóticas en las biopsias por cepillado pueden tener algún potencial clínico al monitorear muerte de la célula normal y puede revelar algunas relaciones en el mecanismo de carcinogénesis en cavidad oral.⁵

También es útil la detección de células apoptóticas para controlar la reacción de pacientes a la quimioterapia.²⁶

16. Extracción de ARN en células obtenidas por biopsia por cepillado

Se realizó un estudio para determinar si era posible extraer ARN de las células obtenidas por biopsia por cepillado y así utilizar ese ARN para analizar la expresión del gen y explorar su utilidad como una prueba diagnóstica y utilizarla como una alternativa a la biopsia con bisturí.

El ARN pudo ser extraído de las células exfoliadas de la biopsia por cepillado. Estos datos permiten la posibilidad de establecer una base de datos para análisis genético y por consiguiente puede establecer genes que se encuentren expresados en lesiones orales.⁶

17. Biopsia

17.1 Descripción

La biopsia es la obtención de una muestra de tejido para su estudio histológico. Si la lesión es menor de 2.5cm es recomendable su exéresis completa (biopsia escisional). En caso de lesiones de mayor tamaño se realiza una biopsia en cuña de las zonas más significativas.

La técnica quirúrgica debe ser cuidadosa, elegir una zona adecuada, manipulación atraumática de la muestra, obtener una cantidad suficiente de tejido y fijado de la muestra inmediato. Transporte rápido de la muestra al laboratorio.⁶⁸

Es importante señalar que la biopsia y la biopsia por cepillado son dos técnicas complementarias. Ningún resultado que proporciones la biopsia por cepillado es superior a la biopsia por bisturí.²

Antes de realizar la biopsia se recomienda un periodo de espera de dos semanas que ayuda a formar el diagnóstico diferencial ya que si las lesiones son causadas por infección, inflamación o trauma local en el transcurso de este tiempo ceden.⁵⁸

17.2 Indicaciones

- * Evaluación de cualquier anomalía de la mucosa bucal inexplicable que persiste a pesar del tratamiento o la remoción de la circunstancia irritante.
- * Cualquier lesión con características que indique que se trata de una lesión premaligna o maligna
- * Lesiones persistentes que sangran fácilmente.
- * Lesiones con crecimiento acelerado.
- * Lesiones en hueso en las que no se puede determinar su etiología ni clínica ni radiológicamente.
- * Las lesiones pigmentadas son de interés solo si es de aparición repentina o sufre cambios. La biopsia es recomendada a menos que el área pigmentada se haya presentado inalterado durante 5 años o más.
- * Lesiones que interfieren con la función local
- * Lesiones que tienen una etiología desconocida.^{58,71}

17.3 Contraindicaciones

- * Se modificará la técnica en pacientes donde no es seguro el uso de anestésicos locales.
- * Aquellos pacientes con trastornos de la coagulación severos, en los cuales la biopsia deberá realizarse a nivel hospitalario.

17.4 Biopsia por incisión

Existen controversias sobre como elegir el sitio adecuado. Algunos autores recomiendan escoger un sitio de la periferia de la lesión para asegurarnos de incluir tejido saludable. Otros autores recomiendan obtener una muestra representativa de la condición patológica sospechosa.

El azul de toluidina es un adjunto el cual se utiliza para teñir la mucosa oral, donde la mucosa esté mayormente teñida es donde debe realizarse la biopsia es útil pues esta tinción no interfiere con el estudio histopatológico.⁵⁸

17.5 Biopsia por escisión

Es cuando se remueve totalmente la lesión. Los factores para determinar si se realiza una biopsia por escisión es el tamaño, la accesibilidad de la lesión y si la lesión es exofítica.⁵⁸

17.6 Principios quirúrgicos

- * Son preferibles técnicas de bloqueo anestésico frente a la anestesia infiltrativa.
- * Deben realizarse incisiones elípticas que faciliten la sutura posterior.
- * Las incisiones deben seguir trayectos paralelos a los nervios y vasos sanguíneos.

* Las muestras obtenidas deben orientarse mediante un punto de sutura e introducirse de forma inmediata en el fijador.⁷¹

Causas de fracaso de la biopsia. ⁶⁸

Obtención inadecuada	Fijación inadecuada	Transporte inadecuado	Diagnóstico inadecuado
Biopsia efectuada en un lugar inadecuado (zona sana o necrótica) o maltratada por manipulación inadecuada.	La muestra debía ser enviada en fresco y ha llegado en formalina	La muestra en fresco se ha olvidado y ha sufrido putrefacción	El patólogo no nos da un diagnóstico, solamente una descripción
Muestra de tamaño demasiado pequeño o que no recoge el espesor de la mucosa.	Fijador inadecuado	La muestra se ha perdido	Inexperiencia del patólogo en patología oral
Muestra obtenida con electrobisturí	Una parte de la muestra ha quedado sin fijar	La muestra en fresco para cultivo se remite a anatomía patológica y en formalina para microbiología.	

CAPÍTULO VI. TRATAMIENTO DE LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS

El tratamiento del carcinoma epidermoide depende del estadio del tumor, estado de los ganglios linfáticos, presencia o ausencia de metástasis distantes.

30, 68

18. Cirugía

La cirugía puede ser radical, paliativa y citorreductora.

Radical. Intenta la eliminación total de la enfermedad tratada. Se aplica al tumor primario y/o a las extensiones ganglionares.

Paliativa. Trata de eliminar algún síntoma pero no curar la enfermedad.

Citorreductora. Se aplica para eliminar una proporción determinada de masa tumoral, dejando el resto del tumor para tratarlo con radioterapia y/o quimioterapia.

La cirugía como única forma de tratamiento puede curar un alto porcentaje de tumores tempranos pero una escasa proporción de tumores avanzados.

Cuando es utilizada en el tratamiento de carcinoma de cabeza y cuello debe de cumplir con tres objetivos:

1. Extirpación del tumor primario
2. Control de las metástasis linfáticas cervicales
3. Reconstrucción del defecto después de la exéresis del tumor primario.

19. Radioterapia

Sus objetivos son erradicar el tumor primario así como cualquier extensión regional, consiguiendo altas dosis sobre el tumor y bajas dosis sobre los tejidos vecinos.

Radical. Intenta la eliminación total de la enfermedad tratada. Se aplica al tumor primario y/o a las extensiones ganglionares.

Paliativa. Trata de eliminar algún síntoma pero no de curar la enfermedad.

Única o definitiva. Es cuando es utilizada como única modalidad de tratamiento.

Para lesiones muy avanzadas puede ser la única forma posible de tratamiento.

Complementaria o adyuvante. Se aplica dentro de un esquema de tratamiento multimodal, junto a la cirugía y/o quimioterapia.

20. QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el carcinoma de cabeza y cuello sigue siendo poco definido y es un campo en continua investigación. Es utilizada más de modo paliativo en pacientes con metástasis o con recidiva local.^{39, 40, 68}

CONCLUSIONES

El cáncer oral es uno de los cánceres más desfigurantes y puede afectar la habilidad de una persona para hablar, comer e incluso respirar. La mayoría de las veces el cáncer oral se diagnostica tardíamente y cuando esto sucede la tasa de supervivencia no es mayor a los 5 años. De aquí surge la importancia del diagnóstico temprano para ofrecer a los pacientes un tratamiento más conservador, que produzca menos complicaciones y evitar deformidades permanentes.

La biopsia por cepillado es una técnica citopatológica asistida por computadora que sirve para el diagnóstico temprano de cáncer oral.

Tiene una buena aceptación por parte del paciente debido a que es un procedimiento no invasivo el cual se realiza sin anestesia y es relativamente indoloro para el paciente.

Tiene una aplicación clínica debido a que identifica por medio del análisis computarizado cuando existen alteraciones celulares e indica que lesiones con apariencia inocua, requieren una biopsia con bisturí inmediatamente.

A diferencia de la citología exfoliativa tradicional esta técnica permite obtener células de los tres estratos del epitelio por eso es llamada: transepitelial. Así el material obtenido es una representación verdadera de toda la extensión epitelial.

Las lesiones en las que esta indicado realizar esta técnica son aquellas con etiología desconocida, poco sospechosas, de tamaño pequeño y asintomáticas. Ésta técnica esta contraindicada en lesiones con epitelio intacto, aquellas que se encuentran en la submucosa y en lesiones altamente sospechosas de ser malignas.

Entre sus ventajas están que brinda al paciente comodidad, ya que es indolora, existe un sangrado mínimo, no es necesario utilizar sutura y no requiere ningún tipo de anestésico.

El análisis de laboratorio asistido por computadora es sumamente sensitivo, pero no realiza el diagnóstico final, éste lo hace un patólogo el cual observa en un monitor de alta resolución las células e indica el resultado final.

Los resultados posibles son: positivo, atípico, negativo o inadecuado.

Un resultado positivo indica que existen células con evidencia definitiva de displasia epitelial o carcinoma.

Cuando es atípico, existen cambios epiteliales pero el diagnóstico no puede determinarse.

Los resultados positivos y atípicos, señalan que es necesario realizar inmediatamente una biopsia por bisturí.

Un resultado negativo, es aquel en el que no existe ninguna anormalidad epitelial y uno inadecuado es cuando es necesario repetir la muestra pues no se obtuvo un espécimen transepitelial.

Un método adjunto para aumentar la sensibilidad y especificidad de la biopsia por cepillado a un 100%, es la citometría del ADN; ésta determina el grado o presencia de aneuploidía, la cual es un marcador para la transformación neoplásica.

Otra técnica diagnóstica capaz de aumentar la precisión de la biopsia por cepillado es la citomorfometría, es un procedimiento en el cual se evalúan parámetros como área nuclear o citoplasmática; diámetro nuclear o citoplasmático y la relación núcleo citoplasma. Estos parámetros se encuentran alterados cuando existe alguna lesión premaligna o maligna.

Las células obtenidas por la biopsia por cepillado pueden ser analizadas a nivel molecular para observar cambios a este nivel; ya que muchos cambios ocurren molecularmente antes que clínicamente.

Los resultados negativos falsos son posibles en esta técnica, es necesario indicar que las lesiones persistentes deben ser sometidas a biopsia por bisturí para un diagnóstico definitivo.

Es importante puntualizar que la biopsia por cepillado y la biopsia por bisturí no son competitivas sino complementarias, pues cuando una biopsia por cepillado da un resultado atípico o positivo es obligatorio realizar la biopsia por bisturí.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Svirsky A. Burns J. Page D. Abbey L. **The role of the brush biopsy in the early detection of oral pre-cancers and cancer.** [Oral Health](#). [Jun 2004](#). Vol.94, Iss. 6; pg. 33
2. [Drore E.](#) Frist S. **Efficacy of the brush biopsy.** Journal of oral and maxillofacial surgery. 2003. [Volume 61](#), [Issue 10](#), Page 1237
3. Frist S. **The oral brush biopsy: separating fact from fiction.** Journal of oral and maxillofacial surgery. 2003. [Volume 96](#), [Issue 6](#), Pages 654-655
4. Greenberg M. **The “brush” controversy.**Journal of oral and maxillofacial surgery. 2002. [Volume 93](#), [Issue 3](#), Pages 217-218
5. Haws J. Rhodus N. Williams B. Griffin R. **Number of apoptotic cells in brush biopsies of patients with oral leukoplakia.** Journal of oral and maxillofacial surgery. 2004. [Volume 97](#), [Issue 4](#), Page 461
6. Patel K. Rhodus N. Ondry F. Gaffney P. **RNA yielded in oral brush biopsies for gene expression analysis.** Journal of oral and maxillofacial surgery. 2004. [Volume 97](#), [Issue 4](#), Page 46.
7. Ross K. Cruz G. **Oral cancer: Practical prevention and early detection for the dental team.** [New York State Dental Journal](#). 2002. Vol.68, Issue. 7; pg. 44, 12 pgs
8. Monatsschr S. **OralCDx brush biopsy--a tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma.** 2007; Vol. 117(3):222-7.

9. Christian D. **Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program.** J Am Dent Assoc. 2002 Mar;133(3):357-62
10. Scheifele C. Schmidt-Westhausen A. Dietrich T, Reichart P. **The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases.** Oral Oncol. 2004 Sep;40(8):824-8
11. Poate T. Buchanan J. Hodgson T. Speight P. Barrett A. Moles D. Scully C. Porter S. **An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit.** Oral Oncol. 2004 Sep;40(8):829-34.
12. Drinnan AJ. **Screening for oral cancer and precancer--a valuable new technique.** Gen Dent. 2000 Nov-Dec;48(6):656-60.
13. Eisen D. **The oral brush biopsy: a new reason to screen every patient for oral cancer.** Gen Dent. 2000 Jan-Feb;48(1):96-9.
14. Hullmann M, Reichert TE, Dahse R, von Eggeling F, Pistner H, Kosmehl H, Driemel O. **Oral cytology : Historical development, current status, and perspectives.** Mund Kiefer Gesichtschir. 2007 Jan;11(1):1-9
15. Hall DL. **Oral brush biopsy technique instruction outcomes for senior dental students.** J Dent Educ. 2006 Aug;70(8):820-4.
16. Sciubba JJ. **Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy.** U.S. Collaborative OralCDx Study Group. J Am Dent Assoc. 2002 Mar;133(3):272, 274; author reply 274, 276.
17. Kujan O, Glenn AM, Oliver RJ, Thakker N, Sloan P. **Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer.** Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004150

18. **ORAL BRUSH BIOPSIES.** J Am Dent Assoc. 2006. Vol 137, No 3, 294.

© American Dental Association

19. Handlers J. **Diagnosis and management of oral soft-tissue lesions: the use of biopsy, toluidine blue staining, and brush biopsy.** J Calif Dent Assoc. 2001 Aug;29(8):602-6.

20. Zunt SL. **Transepithelial Brush Biopsy: an adjunctive diagnostic procedure.** J Indiana Dent Assoc. 2001 Summer;80(2):6-8.

21. **Oral Health; Delta Dental encourages oral cancer screenings.** [Life Science Weekly](#). [May 17, 2006](#). pg. 1849

22. van der Waal I. **Research methods in dentistry. Diagnostic tests in oral diseases.** Ned Tijdschr Tandheelkd. 2005 Jan;112(1):3-6

23. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. **Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy.** J Oral Maxillofac Surg. 2003 Jun;61(6):674-7.

24. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A. **Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas.** Mund Kiefer Gesichtschir. 2004 Jul;8(4):229-36. Epub 2004 Mar 17

25. Fogorv Sz. **Epidemiology of oral cancer.** 2007 Apr;100(2):47-52.

26. Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R. **Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions.** Mol Cancer. 2006 Mar 23;5:11

27. Melrose RJ. **Premalignant oral mucosal diseases.** J Calif Dent Assoc. 2001 Aug;29(8):593-600.

28. Kademani D. **Oral cancer**. Mayo Clin Proc. 2007 Jul;82(7):878-87
29. Epstein JB, Zhang L, Rosin M. **Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions**. J Can Dent Assoc. 2002 Nov;68(10):617-21
30. Brad W. **Oral Cancer and Precancerous Lesions**. Cancer J Clin 2002; 52:195-215
© 2002 [American Cancer Society](#)
31. Ya-Wei Chen, Jiun-Sheng Lin, Jenny Hwai-Jen Fong, I-Kai Wang, Shen-Ju Chou, Chen-Hsian Wu, Man-Tin Lui, Che-Shoa Chang and Shou-Yen Kao. **Use of methylene blue as a diagnostic aid in early detection of oral cancer and precancerous lesions**. The British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Published by Elsevier Ltd. 2006
32. Joseph BK. Oral cancer: prevention and detection. Med Princ Pract. 2002;11 Suppl 1:32-5.
33. Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Martínez de Pancorbo MA, Aguirre JM. **Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer**. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 Mar-Apr;10(2):95-102
34. Diniz M, García A, Crespo A, Martins JL, Gándara JM. **Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral**. Med Oral 2004;9:355-61
35. Morse D, Psoter W, Cleveland D, Cohen D, Mireseyed M, Kosis D, Einsberg E. **Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia**. Cancer Causes & Control An International Journal of Studies of Cancer in Human Populations. 2007

36. Missmann M. Siegfried J. Laimer K. Gassner R. **A reason for the use of toluidine blue staining in the presurgical management of patients with oral squamous cell carcinomas.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2006. Volume 102, Issue 6, Pages 741-743
37. Sciubba J. **Oral Brush Biopsy With Computer-Assisted Analysis.** J Am Dent Assoc, 2007 . Vol 136, No 11, 1566-1567.
38. Foulkes W. Brunet J. Sieh W. Black M. Shenouda G. Narod S. **Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study .** BMJ. 1996;313(7059):716
39. Zakrzewska J. **Oral cancer.** BMJ 1999;318:1051-1054 (17 April)
40. Scully C. Porter P. Oral cancer . BMJ 2000;321:97-100 (8 July)
41. Taghavi N, Yazdi I. **Type of food and risk of oral cancer.** Arch Iran Med. 2007 Apr;10(2):227-32
42. Garewal, H. **Antioxidants in oral cancer prevention.** The American Journal of Clinical Nutrition. Vol. 15, 1061-1077, June 2006 © 2006 [American Association for Cancer Research](#)
43. Proia N. Paszkiewicz G. Nasca S. Franke G. Pauly J. **Smoking and Smokeless Tobacco-Associated Human Buccal Cell Mutations and Their Association with Oral Cancer—A Review.** Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention Vol. 15, 1061-1077, June 2006 © 2006 [American Association for Cancer Research](#)
44. Pavia M. Pileggi C. Nobile C. Angelillo I. **Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies.** May 2006. American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 83, No. 5, 1126-1134. © 2006 [American Society for Nutrition](#)

45. Hapcook C. **Risk management considerations for oral cáncer.** J Am Dent Assoc, Vol 136, No 11, 1566-1567. © 2005 [American Dental Association](#)

46. Alexander R, Wrigth J. Thiebaud S. **Evaluating, documenting and following up oral pathological conditions .** J Am Dent Assoc, Vol 132, No 3, 329-335.

© 2001 [American Dental Association](#)

47. Patton L. Elter J. Southerland J. Straus R. **Knowledge of oral cancer risk factors and diagnostic concepts among North Carolina dentists.** J Am Dent Assoc, 2005 Vol 136, No 5, 602-610. © 2005 [American Dental Association](#)

48. Gallegos J. **Epidemiología, prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS).** Acta Médica Grupo Ángeles. 2005. volumen 3.

49. Castellanos J. **Displasias y carcinomas de la mucosa bucal.** Revista de la Asociación Dental Mexicana. Julio-Agosto 2002. Vol. LIX, No. 4. pp 155-156

50. Gallegos F. Paredes E. Flores R. Minauro G. Apresa T. Hernández D. **Virus del papiloma humano asociado a cáncer de cabeza y cuello.** Cir Ciruj 2007;75:151-155

51. Pektas Z. Keskin A. Günhan Ö. Karslioglu Y. **Evaluation of Nuclear Morphometry and DNA Ploidy Status for Detection of Malignant and Premalignant Oral Lesions: Quantitative Cytologic Assessment and Review of Methods for Cytomorphometric Measurements.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. April 2006, Volume 64, Issue 4, Pages 628-635

52. Remmerbach T. Weidenbach H. Pomjanski N. Knops K. Mathes S. Hemprich A. Böcking A. **Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer.** Journal of Oral Pathology & Medicine. August 2004. Volume 33 Issue 7 Page 398-404.
53. Maraki D. Becker J. Boecking A. **Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer.** [Anal Cell Pathol.](#) 2003;25(4):159-66.
54. [Remmerbach TW](#), [Weidenbach H](#), [Hemprich A](#), [Böcking A](#). **Earliest detection of oral cancer using non-invasive brush biopsy including DNA-image-cytometry: report on four cases.** Anal Cell Pathol. 2003. 25(4):157-8.
55. [Navone R](#), [Marsico A](#), [Reale I](#), [Pich A](#), [Broccoletti R](#), [Pentenero M](#), [Gandolfo S](#). **Usefulness of oral exfoliative cytology for the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma.** [Minerva Stomatol.](#) 2004 Mar;53(3):77-86.
56. [Ben Slama L](#). **Precancerous lesions of the buccal mucosa.** [Rev Stomatol Chir Maxillofac.](#) 2001 Apr;102(2):77-108.
57. Sang S.Chen W. Chen C. cheng C. Yuk- Kwan C. Lin L. **Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital.** Journal of Oral Pathology & Medicine. January 2007. Volume 36 Issue 1 Page 25-29,
58. Ephros H. Locantore A. **Punch Biopsy and Scalpel biopsy.** E-medicine. 2006.
www.emedicine.com/punch_biopsy_scalpel/2006

59. Altamirano J. Estrada G. Ochoa F. **Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada en oncología**. Gamo. Nov-Dic 2005.Vol. 4 Núm. 6.
60. González M. **Fundamentos de Oncología Médica**. Madrid. Interamericana Mc graw Hill. 1989. Pp.5-7.
61. Heinz S. **Crónica de la Medicina**. Tercera edición. Alemania. Intersistemas S.A. de C.V. 2003
62. López M. González C. Santos J. Rubiales M. **Manual de Oncología Clínica**. España. Secretariado de publicaciones e Intercambio científico. 1999.
63. Kumar, V. Abbas A. Fausto N. **Patología estructural y funcional Robbins y Cotran**. Séptima edición.España. Elsevier. 2005.
64. Piedrola G. **Medicina Preventiva y Salud Pública**. Décima edición. Barcelona. Masson. 2001.
65. Lynch M. **Medicina Bucal de Burket. Diagnóstico y Tratamiento**. Quinta edición. Mc graw Hill. 1996.
66. Bagán J. Ceballos A. Bernejo A. **Medicina Oral**. España. Masson. 1995. pp. 166.
67. Sapp P. Eversole R. Wisocky G. **Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea**. Segunda edición. España. Elsevier. 2005
68. Raspall G. **Cirugía Maxilofacial. Patología quirúrgica de la cara, boca, cabeza y cuello**. España. Editorial Médica panamericana. 1997. Pp. 149-190

69. Donado M. **Cirugía Bucal. Patología y Técnica.** Tercera edición. España. Masson. 2005

70. Argente H. Álvarez M. **Semiología médica, fisiopatología, semiotecnia y propedeútica.** México. Panamericana. 2006. Pp. 193- 198

71. Suárez J. **Odontología en Atención Primaria.** España. Instituto de salud bucodental lácer S.A. 2001

Sitios de Internet

72. **Kit de Tinción de Feulgen.** Merck KGaA.

<http://merck.de/servlet/pb.show/1277860/107907es.pdf>

73. **Inmunohistoquímica.** Manual de Patología de la Universidad Católica de Chile.

<http://conganat.uninet.edu/ICUHAP/conferencias/020/tecnicas.htm>

74. **Citología exfoliativa.** Servicio de diagnóstico de patología oral y maxilofacial.

www.vcu.edu/path/exfolcyte.html

75. **Brush Biopsy.** Images.

<http://practicon.com/oralcdx-oral-brush-biopsy-kit/p/70-84210/cn/300/>

76. **Diagnóstico por imágenes.** Resonancia Magnética y Tomografía.

www.elmedico.com

77. **Brush Biopsy.** Sitio Oficial.

www.oralcdx.com

78. **Citometría Estática.** Manual de Patología de la Universidad Católica de Chile.

<http://conganat.uninet.edu/ICVHAP/conferencias/020/citomest.htm>

79. **PET-CT, alta tecnología diagnóstica por imagen.** Facultad de Medicina de la Universidad nacional Autónoma de México.

www.facmed.unam.mx

80. **Biología Molecular.** Universidad de Chile.

<http://conganat.uninet.edu/ICVHAP/conferencias/biologiamol.htm>

81. **Cirugía Oral.** Wikipedia.

www.wikipedia.com/cirugia_oral.html