



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y
CISTOADENOMA SINCRÓNICO EN PALADAR.
INFORME DE UN CASO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

BRENDA YAZMIN REYES SUASTE

TUTOR: Esp. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

ASESORA: Esp. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme en el camino, darme fortaleza cuando más lo necesito y por todas las oportunidades que me han sido concedidas.

A mis padres: J. Andrés y Esther les agradezco por todo su amor, confianza y apoyo que me han brindado. Estaré siempre agradecida por todos y cada uno de los esfuerzos que han hecho por mí, sin ustedes no estaría donde estoy. A mis hermanos Andy y David por hacer más alegres mis días. Los quiero y son los mejores hermanos que pude haber tenido.

A Saaid por tu comprensión y apoyo en todo momento, y por motivarme a sacar siempre lo mejor de mí. A mis amigos de facultad Mariel, Thomas e Irais por acompañarme en esta etapa universitaria tan maravillosa y a Alberto por su apoyo incondicional.

Al mi tutor Esp. Roberto Onner Cruz, a mi asesora Esp. Adriana Molotla, al Dr. Javier Portilla, a la Dra. Ana María Cano Valdez y al Esp. Emiliano Jurado por su tiempo y apoyo para la culminación de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología, por abrirme las puertas y haberme dado la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios.

“Por mi raza hablara el espíritu”



ÍNDICE

	Pag.
I. INTRODUCCIÓN	5
II. MARCO TEÓRICO	6
2.1 GENERALIDADES ANATÓMICAS E HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA ORAL.....	6
2.1.1. Paladar	11
2.2 GENERALIDADES ANATÓMICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	14
2.2.1 Glándulas salivales mayores.....	14
2.2.2 Glándulas salivales menores.....	18
2.2.3 Adenómero.....	22
2.3 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CCE)	27
2.3.1 Epidemiología	27
2.3.2 Etiopatogenia	27
2.3.3. Características clínicas.....	34
2.3.4. Hallazgos histológicos del CCE	35
2.3.4.1 Variantes histológicas.....	39
2.3.5. Métodos de diagnóstico en el carcinoma de células escamosas.....	44
2.4 CISTOADENOMA	48
2.4.1. Epidemiología	49
2.4.2. Etiopatogenia	49
2.4.3. Características clínicas.....	50
2.4.4. Hallazgos histológicos	51



2.4.5. Métodos de diagnóstico	53
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
IV. JUSTIFICACIÓN	54
V. OBJETIVO GENERAL	54
5.1 OBJETIVO ESPECIFICO	54
VI. MÉTODOS.....	55
6.1. PRESENTACIÓN DEL CASO	55
6.1.1. Hallazgos clínicos	55
6.1.2. Hallazgos histopatológicos	57
6.1.3. Hallazgos inmunohistoquímicos	59
6.1.4. Estudios complementarios	60
6.1.5. Tratamiento	61
VII. DISCUSIÓN.....	61
VIII. CONCLUSIONES.....	66
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
X. ANEXOS	73

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer oral representa el 3 % de todas las neoplasias diagnosticadas y ocupan el 6to lugar en todo el mundo. La neoplasia maligna más común en cavidad oral es el carcinoma de células escamosas (CCE). La OMS define al carcinoma de células escamosas como una neoplasia con diferenciación escamosa procedente del epitelio de la mucosa oral. De etiología multifactorial, entre los factores de riesgo se encuentran el consumo de alcohol, tabaco, virus del papiloma humano (VPH), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, deficiencias nutricionales, antecedentes hereditarios, entre otros. Afecta principalmente lengua y piso de boca. ^{10, 11, 13}

El virus del papiloma humano es un factor de riesgo que se encuentra estrechamente asociado al desarrollo de carcinoma de células escamosas y el serotipo más comúnmente asociado es el 16. ^{22, 26}

La OMS define al Cistoadenoma como una neoplasia benigna infrecuente de glándulas salivales que se caracteriza por predominio de crecimientos multiquísticos. De etiología desconocida. Su localización más frecuente es en glándula parótida y glándulas salivales menores. ^{14,}

La aparición de lesiones sincrónicas son sumamente raras y se pueden relacionar a la exposición prolongada a los agentes cancerígenos. ¹⁹



II. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES ANATÓMICAS E HISTOLÓGICAS DE LA MUCOSA ORAL

La cavidad oral está ubicada en el centro de la cara, caudal a las cavidades nasales, de forma irregularmente cubica comunica ventralmente con el exterior por la rima oral o hendidura labial, y dorsalmente con la faringe, por un amplio orificio llamado istmo de las fauces.¹

Está comprendida por la lengua, mejillas, los dientes así como sus medios de sostén (periodonto), paladar duro, paladar blando, amígdalas y las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) y menores.^{3,4}

Posee 6 paredes: a) anterior constituida por los labios, b) superior, constituida por el paladar, c) laterales (derecha e izquierda), compuestas por las mejillas; d) inferior o piso, que está dispuesto por el surco alveololingual (incluido entre la lengua y el arco dental inferior); y e) posterior, formada por los arcos palatoglosos y la úvula que delimita junto con la tonsila lingual, al istmo de las fauces. Los arcos dentales dividen a la cavidad oral en un segmento externo, vestíbulo; y otro interno, cavidad oral propia.¹

Histológicamente la cavidad bucal esta revestida por una membrana mucosa la cual está integrada por dos capas de tejidos: la capa superficial y la capa subyacente.² (Fig.1)

El epitelio o capa superficial es de origen ectodérmico y consta de epitelio plano estratificado que puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, lo cual depende de la región anatómica y funcional.³

El corion o capa subyacente de origen ectomesenquimal, es una lámina propia de tejido conjuntivo de espesor variable que puede ser laxo, denso o semidenso. Proporciona sostén y nutrición al epitelio debido a la presencia de papilas de variada longitud y anchura que llevan vasos sanguíneos y

nervios.³ Está conformado por células, fibras y sustancia fundamental. Entre las células podemos mencionar, fibroblastos, macrófagos, leucocitos, células cebadas y células plasmáticas. Las fibras son colágenas y reticulares, las fibras colágenas son las encargadas de resistir las fuerzas de tracción y tensión impidiendo deformaciones en la mucosa y las fibras reticulares se encargan de reforzar la pared de los vasos sanguíneos. La sustancia fundamental consta de glucosaminoglicanos que retienen agua y permiten la difusión de nutrientes desde los vasos hacia el epitelio.^{3,4}

La submucosa está compuesta de tejido conjuntivo laxo, encargado de unir la mucosa con los tejidos subyacentes. Se sitúa en zonas que requieren movimiento y que no están expuestas a fuerzas masticatorias. Esta capa suele presentar glándulas salivales, vasos sanguíneos, nervios y tejido adiposo. La submucosa puede presentarse como una capa separada y bien definida, o faltar cuando el corion está firmemente adherido a la estructura ósea subyacente.³

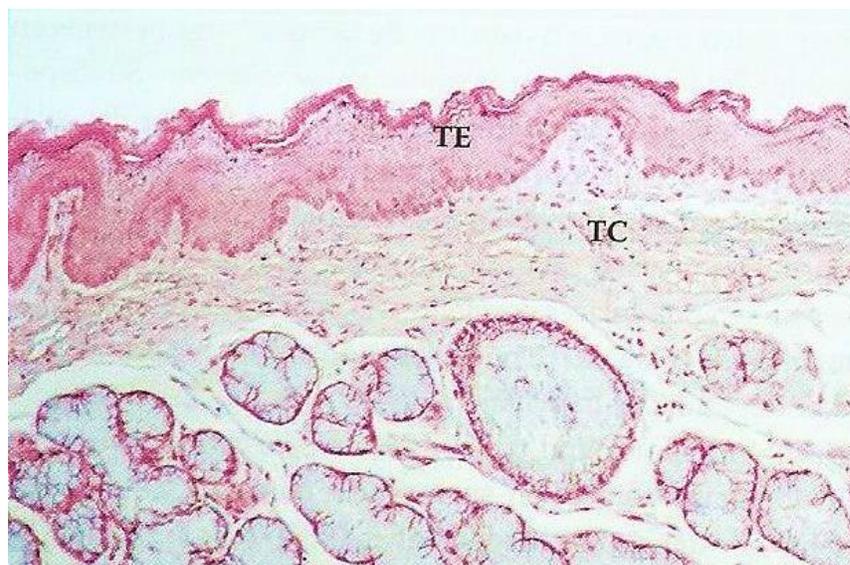


Fig. 1 Corte histológico de mucosa bucal teñido con HyE. Tejido conjuntivo (TC) y tejido epitelial (TE).³



La estructura morfológica de la mucosa varía por la adaptación funcional a la influencia mecánica que se ejerce sobre ella en las diferentes regiones de la cavidad bucal. La mucosa se divide en tres tipos principales con base a criterios histotopográficos y funcionales (Tabla 1).³

Tabla 1. Tipos de mucosa bucal. Modificado de Gómez de Ferraris

Tipo de mucosa	Localización	Función	Aspecto clínico
Mucosa revestimiento	Mucosa labios, mejillas, paladar blando, cara ventral de la lengua y piso de boca	Protección	Rosado intenso
Mucosa de masticación	Paladar duro y encía	Soporta fuerzas masticatorias	Rosado
Mucosa especializada	Cara dorsal de la lengua	Gustativa (dorsal) y defensiva (raíz)	Aterciopelado o anfractuoso

- Mucosa de revestimiento: Este tipo de mucosa se localiza en la cara interna del labio, mejillas, piso de boca, paladar blando, cara ventral de la lengua. Se encuentra recubriendo musculo estriado, hueso y glándulas. Es distensible, se adapta a la contracción y relajación de las mejillas, labios y lengua y a los movimientos del maxilar inferior durante la masticación. Su función es la protección.^{2,3}

Posee epitelio de tipo no queratinizado, con un corion laxo o semilaxo y presenta una submucosa bien definida. Las crestas epiteliales y las papilas del tejido conjuntivo son escasas. Presenta fibras elásticas, las cuales permiten que la mucosa de revestimiento se estire; a nivel de la submucosa se encuentran glándulas salivales menores, tejido adiposo o fibras musculares estriadas (Fig.2).³

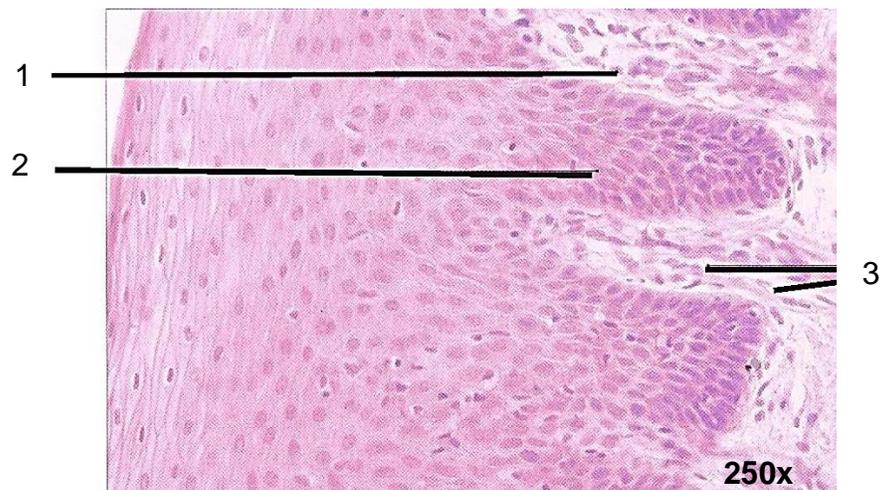


Fig. 2 Mucosa de revestimiento. Corte histológico de carrillo teñido con HyE. Epitelio estratificado plano no queratinizado. (1) Papilas coriales. (2) Crestas epiteliales. (3) Capilares sanguíneos. ³

- **Mucosa masticatoria:** Este tipo de mucosa se localiza en paladar duro y encía. Está sometida directamente a las fuerzas de fricción y presión por la masticación. Suele estar fijada al hueso y no experimenta estiramiento. Posee un epitelio estratificado plano, de tipo queratinizado en paladar duro y paraqueratinizado en encía. ² Presenta numerosas crestas epiteliales con un corion semidenso o denso. La encía carece de submucosa, pero está presente en la parte lateral del paladar duro donde encontramos tejido adiposo y glandular.^{2, 3} (Fig.3)

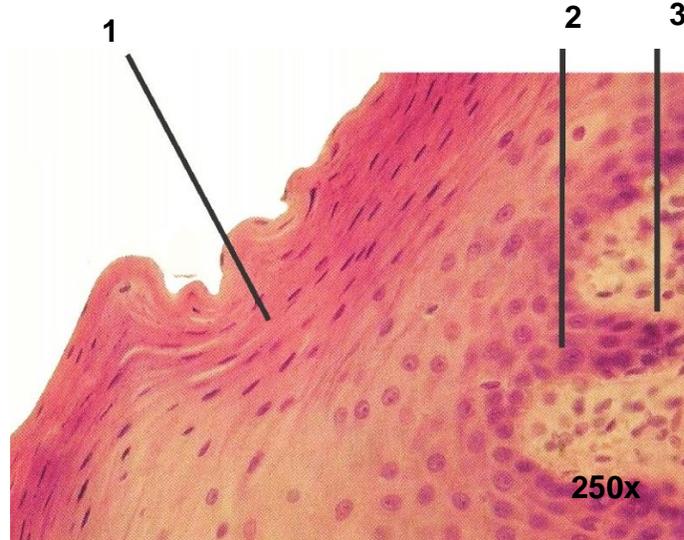


Fig. 3 Mucosa masticatoria. Corte histológico de encía teñida con HyE. Epitelio plano estratificado paraqueratinizado. (1) Núcleos picnóticos. (2) Crestas epiteliales. (3) Papilas coriales. ³

- Mucosa especializada: Se encuentra presente en la superficie dorsal de la lengua. Aloja botones gustativos intraepiteliales ubicados en el epitelio de las papilas linguales: fungiformes, foliadas y caliciformes. Su función es sensitiva y está destinada a la recepción de los estímulos gustativos. ^{2,3} (Fig.4)

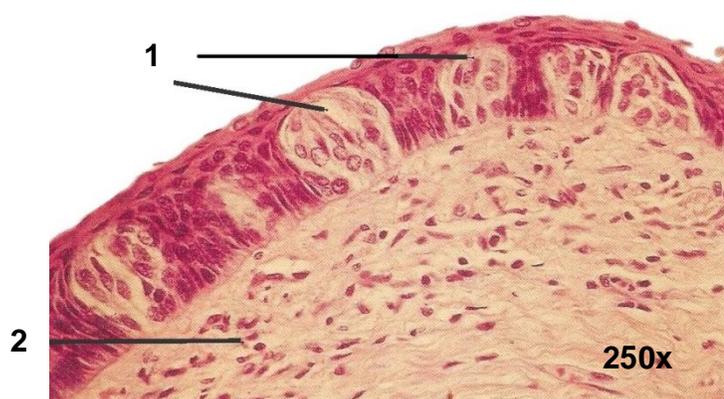


Fig. 4 Mucosa especializada. Corte teñido con HyE de pared lateral de papila caliciforme. (1) Corpúsculos gustativos (2) Corion semidenso. ³

2.1.1. Paladar

El paladar es el límite superior de la cavidad bucal. Es cóncavo en ambos sentidos; sus dos tercios ventrales poseen un esqueleto óseo mientras que el dorsal es membranoso. Se le llama paladar duro y paladar blando, el primero forma el techo de la cavidad oral y el segundo separa parcialmente las porciones oral y nasal de la faringe. ^{1,4} (Fig. 5)



Fig. 5 Paladar. Fuente directa

- **Paladar duro**

El paladar duro comprende los 2/3 anteriores de todo el paladar. Su esqueleto está constituido por el proceso palatino de la maxila, revestido por un mucoperiostio muy adherente rico en vasos sanguíneos y nervios, sobre todo en su porción dorsal. En la porción anterior la mucosa presenta una pequeña elevación denominada papila incisiva que se encuentra sobre el agujero incisivo y está conformada por un cúmulo de fibras colágenas (tejido conjuntivo denso). En la porción posterior, la mucosa presenta, en la línea medio un grueso rafe palatino en el cual el epitelio queda fijado mediante tejido conjuntivo de poco espesor; a lo largo de la mucosa en sentido transversal desde la papila palatina a la periferia se localizan elevaciones de

la mucosa llamados pliegues palatinos transversos (rugosidades palatinas), los cuales consisten en repliegues de epitelio dispuestos sobre ejes de tejido conjuntivo denso.^{4, 5, 6}

Histológicamente está constituido por epitelio plano estratificado queratinizado con papilas altas y un corion de tejido conjuntivo denso, con abundantes fibras colágenas, más denso en la porción anterior que en la posterior.³

La lámina propia se compone de una gruesa capa papilar y una capa reticular. La capa papilar se conforma de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios. La profundidad y la cantidad de papilas de tejido conjuntivo contribuyen a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria, lo cual la protege de las fuerzas de fricción. La capa reticular se conforma de tejido conjuntivo más denso y se funde directamente con el periostio debido a esto en algunas zonas no hay submucosa³. En los sitios donde hay una submucosa bajo la lámina propia del paladar duro, ésta contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular) que se continúan con las del paladar blando. En las regiones de submucosa hay bandas gruesas de fibras colágenas que se extienden desde la mucosa hasta el hueso.^{2, 3} (Fig. 6)

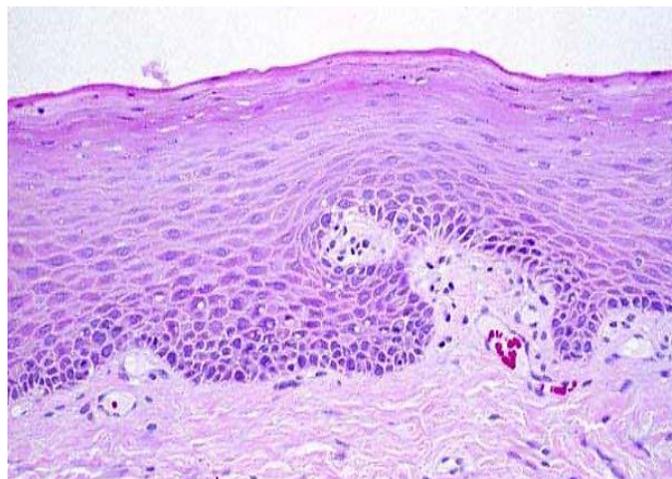


Fig. 6 Paladar duro. Corte teñido con HyE. Fuente directa

- **Paladar blando**

El paladar blando prolonga dorsalmente al paladar duro y aproximadamente constituye 1/3 de todo el paladar. Es el límite posterosuperior de la cavidad bucal, tiene una dirección caudal y dorsal, que separa la cavidad bucal de la nasofaringe. ^{4, 6}

Es una estructura fibromuscular y se encuentra constituido por 5 músculos que contribuyen al cierre de la nasofaringe durante la deglución, formando un elemento de cierre en el pliegue de Passavant. Los músculos que lo conforman son: músculo de la úvula, músculo tensor del velo del paladar, elevador del velo del paladar, palatofaríngeo y el palatogloso. ^{4,6}

Histológicamente está constituido por un epitelio plano estratificado no queratinizado con botones gustativos y en la superficie faríngea se transforma en epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado. El corion es liso, sin papilas, muy vascularizado y con fibras elásticas que lo separan de la submucosa. La submucosa es de tejido conjuntivo laxo y posee una capa continua de glándulas mucosas. ³ (Fig.7)

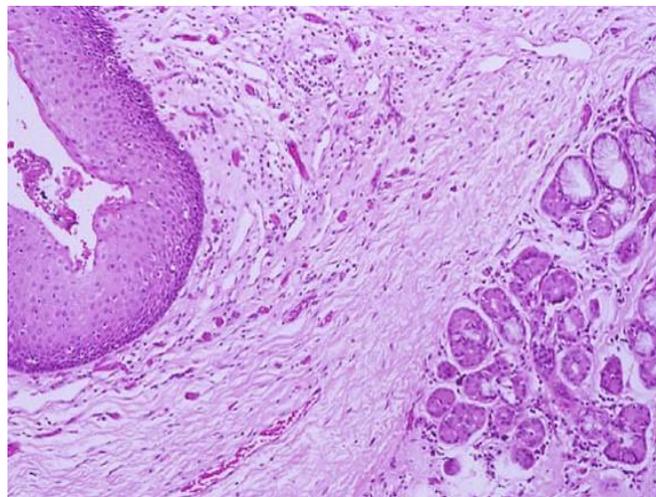


Fig.7 Corte histológico teñido con HyE de Paladar blando. Fuente directa

2.2 GENERALIDADES ANATÓMICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas con secreción merocrina, que vierten su contenido en la cavidad bucal.^{2, 3} Tienen a su cargo la producción y secreción de la saliva, la cual humedece, protege la mucosa bucal, ejerce acciones anticariogénicas e inmunológicas, y participa en la digestión de los alimentos.³ Las glándulas salivales menores están distribuidas a través de la mucosa de la cavidad oral.⁴

Las glándulas salivales mayores están rodeadas por una capsula de tejido conjuntivo de densidad moderada de la cual parten tabiques que dividen el parénquima glandular en lóbulos y lobulillos. Las glándulas menores carecen de cápsula.²

2.2.1 Glándulas salivales mayores

Las glándulas salivales mayores son 3 órganos pares ubicadas fuera de la cavidad bucal. Desembocan en la cavidad bucal por medio de sus conductos principales. Son: Glándula parótida, sublingual y submandibular.^{2,3} (Fig. 8)

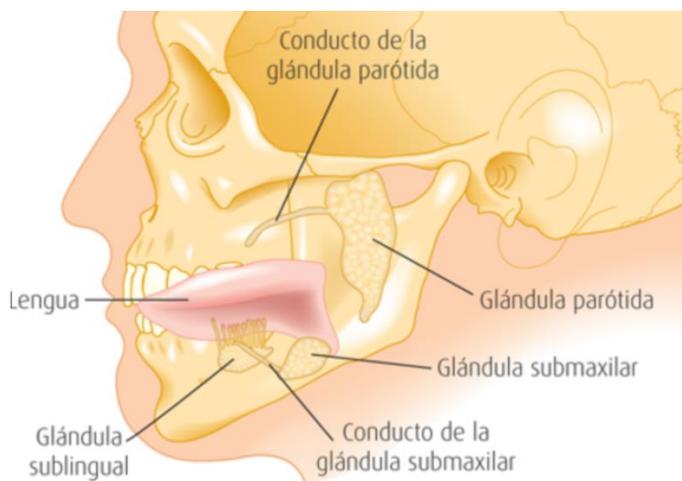


Fig. 8 Localización anatómica de las glándulas salivales mayores.⁷

- **Glándula parótida**

La glándula parótida es la más grande de las glándulas salivales, alcanza un peso promedio de 25 a 30 gramos. Es una glándula par y se localizan a cada lado de la cara en la región parotidomaseterina (infratemporal) de la cabeza. Situada por debajo y por delante del oído externo en el espacio que hay entre la rama de la mandíbula y la apófisis estiloides del hueso temporal.² Desemboca en una pequeña eminencia de la mucosa yugal, conocido como conducto parotídeo de Stenon, a la altura del primero o segundo molar superior.^{2,4}

La saliva producida por la parótida es serosa, rica en amilasa y comprende, además proteínas ricas en prolina, proteína parotídea secretora rica en leucina y cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.^{2,3} (Fig. 9)

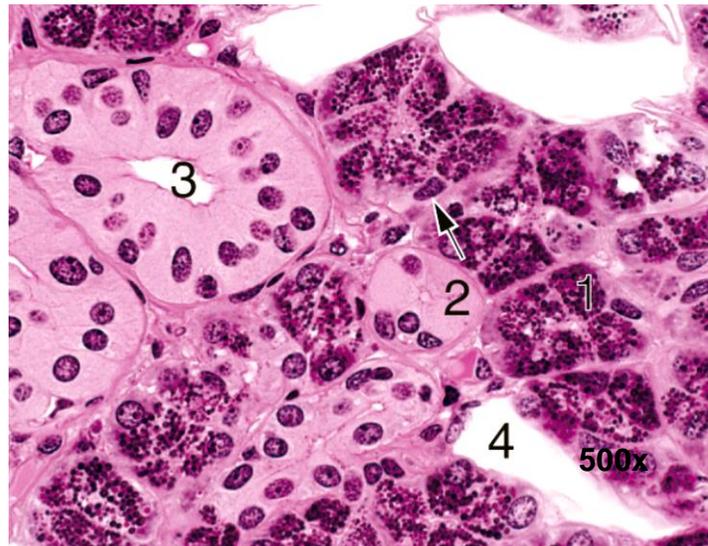


Fig. 9 Glándula parótida. Corte histológico teñido con HyE. (1) Ácidos serosos. (2) Conducto intercalario. (3) Conducto estriado. (4) Adipocito.⁸

- **Glándula submandibular**

La glándula submandibular es la segunda glándula salival de mayor tamaño las cuales pueden pesar de 8 a 15 gramos. Se localizan en el piso de la boca en el llamado triángulo submandibular del cuello, una a cada lado, cerca de la mandíbula. Su conducto excretor, el conducto submandibular (de Wharton) desemboca en una pequeña prominencia carnosa, la carúncula sublingual, a cada lado del frenillo de la lengua en el piso de la cavidad bucal.^{2,3}

Histológicamente es una glándula salival mixta, que secreta saliva serosa y mucosa, aunque predominantemente la secreción serosa.⁴ (Fig. 10)

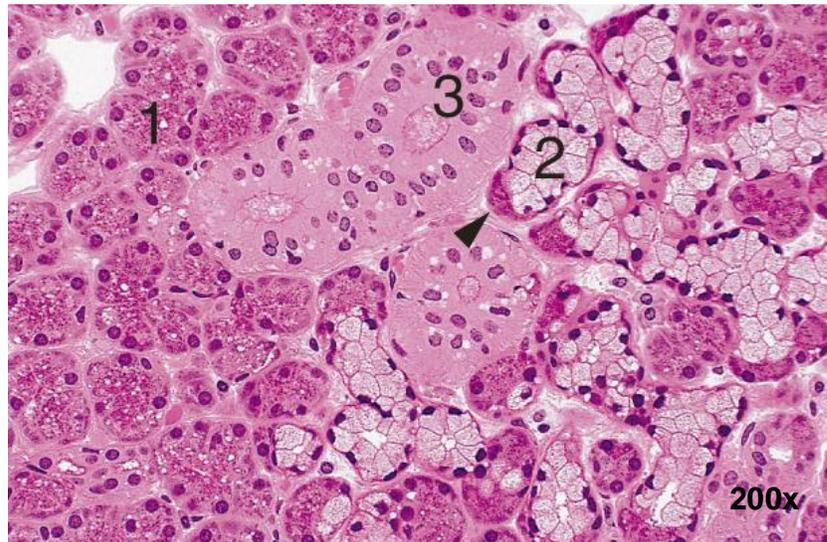


Fig. 10 Glándula submandibular. Corte histológico teñido con HyE. (1) Ácidos serosos. (2) Extremo distal con semilunas de von Ebner (3) Adenómeros tubulares mucosos.⁸

- **Glándula sublingual**

La glándula sublingual se considera una glándula mixta con predominio mucoso. Se localiza en el piso de la boca por delante de la glándula submandibular. En los pliegues sublinguales del piso de la cavidad bucal tiene pequeños conductos excretores; algunos se unen al conducto submandibular. Sin embargo su conducto excretor principal es el conducto de Bartholin que desemboca en la carúncula sublingual. ^{2,3}

Histológicamente se encuentra en el estroma de tejido conectivo, está formada por adenómeros de tipo mucoso, y en menor cantidad por adenómero de tipo seroso. ^{2,3} (Fig. 11)

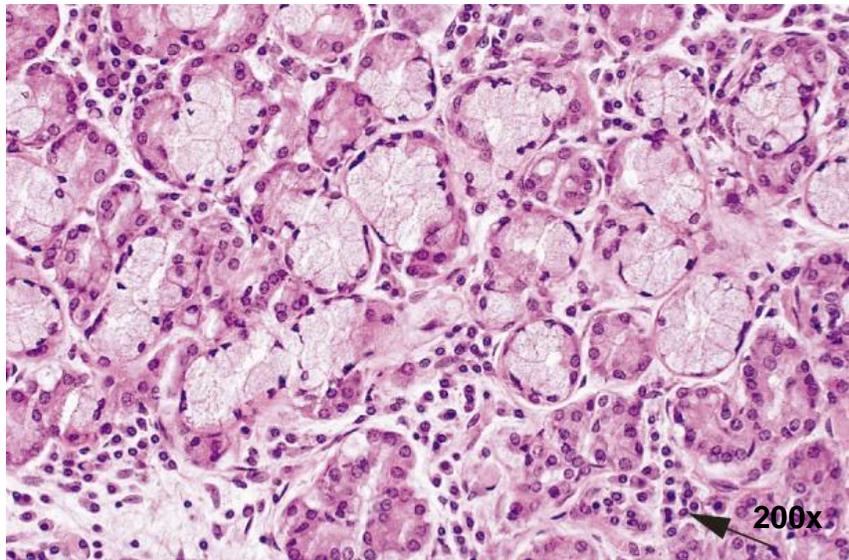


Fig. 11 Glándula sublingual. Corte teñido con HyE. Predominio de adenómeros tubulares mucosos ⁸

2.2.2 Glándulas salivales menores

Las glándulas salivales menores se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa en la cavidad oral excepto en encías y en la parte anterior y media del paladar duro. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, se estima que el ser humano posee una cantidad de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie de la mucosa, las cuales desembocan directamente en la cavidad a través de conductos excretores cortos y se encuentran rodeadas por tejido conjuntivo. Las glándulas salivales menores son mixtas, con predominio mucoso a excepción de las glándulas linguales de von Ebner que son serosas.^{2,3}

- **Labiales**

Las glándulas labiales se encuentran distribuidas en la mucosa de labios superiores e inferiores. Se encuentran constituidas por numerosos acúmulos acinares, provisto de pequeños y cortos cordones excretores. Le confieren el aspecto granular a la superficie de la mucosa labial. Las unidades glandulares mucosas o mixtas se alojan en la submucosa labial. (Fig. 12)³

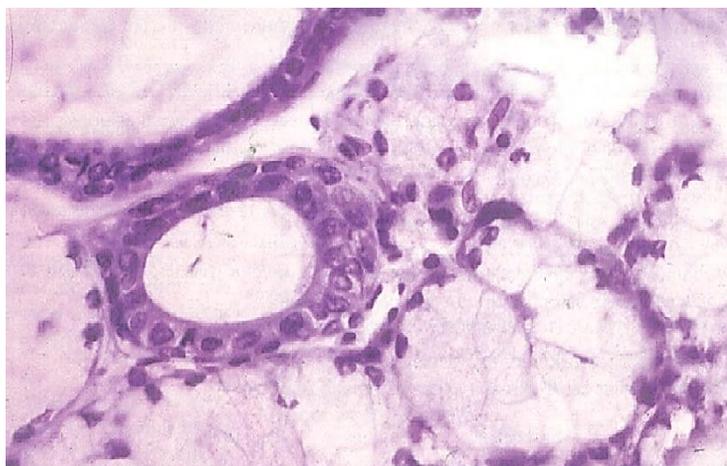


Fig. 12 Corte teñido con HyE de glándulas labiales. Se pueden observar los acinos mucosos y los conductos.³

- **Bucales**

Las glándulas bucales también llamadas genianas o vestibulares y se distribuyen en el área de las mejillas y en la zona retromolar. Son cúmulos de acinos que contienen unidades mucosas serosas y mixtas. No poseen cápsula propia pero el tejido conjuntivo se dispone como una envoltura muy fina. Los conductos excretores poseen una luz amplia y están revestidos por epitelio pseudoestratificado (Fig. 13).³



Fig. 13 Glándulas bucales. PAS-H.³

- **Palatinas**

Las glándulas palatinas se ubican en la submucosa de paladar duro, paladar blando y la úvula, sobre todo en la parte posterior, hay numerosas glándulas salivales de tipo mucoso que constituyen la zona glandular. Las glándulas palatinas poseen un sistema ductal bien desarrollado y los conductos intercalares presentan células mucosas dispuestas entre las células cuboideas típicas de la pared.^{3,5}

Las glándulas palatinas presentan dos tipos de conductos excretores: unos largos y ondulados, localizados en los adenómeros más profundos, tapizados por epitelio cilíndrico o pseudoestratificado, y otros cortos y rectos localizados en los adenómeros más superficiales con epitelio estratificado plano o cuboideo (Fig. 14).³

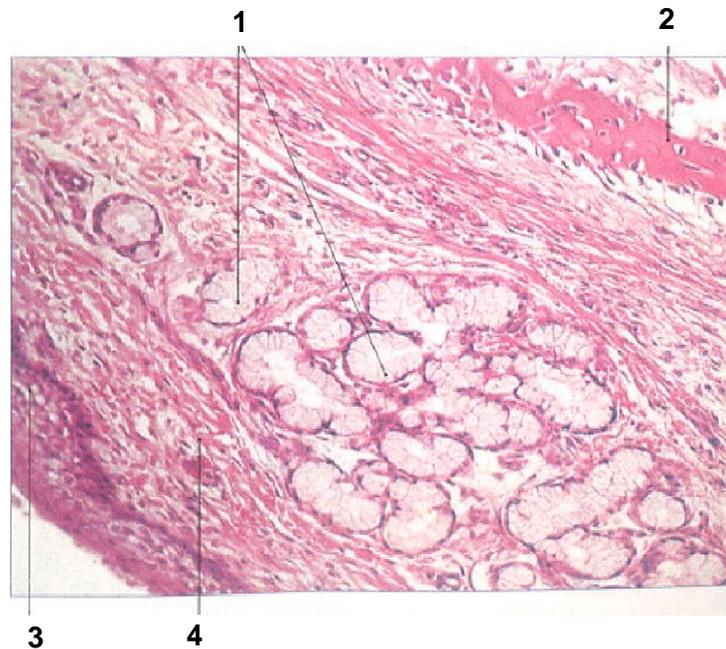


Fig.14 Glándula salival palatina mixta con predominio mucoso. HyE.
(1) Acinos mucoso (2) Trabécula ósea (3) Epitelio bucal (4) Lamina propia.³

- **Linguales**

La lengua presenta tres grupos de formaciones glandulares: las glándulas linguales anteriores, llamadas también de Blandin y Nuhn, las glándulas dorsoposteriores, o de Weber, y las glándulas serosas de von Ebner.³ Las glándulas linguales de Blandin y Nuhn son dos masas glandulares voluminosas, constituidas por numerosos islotes de acinos localizados entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua.

Presentan numerosos acinos tubulares mucosos y una pequeña cantidad de acinos serosos que desembocan en la cara ventral de la lengua.³

Las glándulas de Weber: son formaciones glandulares bilaterales, principalmente mucosas y se localizan en la zona dorsal de la raíz lingual. Sus conductos desembocan en el fondo de las criptas amigdalinas linguales.³

Las glándulas serosas de von Ebner son un grupo impar de pequeñas masas glandulares que se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual. Son las únicas constituidas por acinos serosos y sus conductos excretores desembocan en el surco circunvalado de las papilas caliciformes y en el pliegue que separa cada papila foliada.³

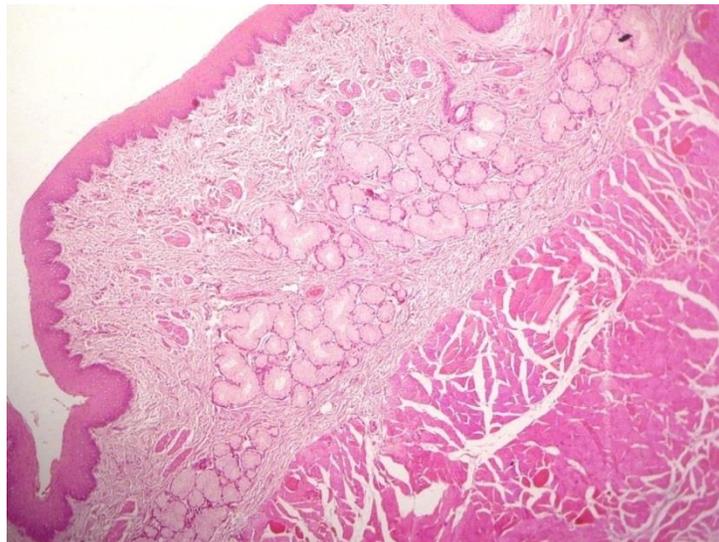


Fig. 15 Corte histológico de lengua teñido con HyE. Fuente directa

2.2.3 Adenómero

El adenómero es la unidad secretora de las glándulas salivales, las cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores. Ambas estructuras, adenómeros y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas. Los acinos de las glándulas salivales contienen células serosas (secretoras de proteínas como amilasa salival) y células mucosas (secretoras de mucina) o ambas.^{2,3} (Fig.16)

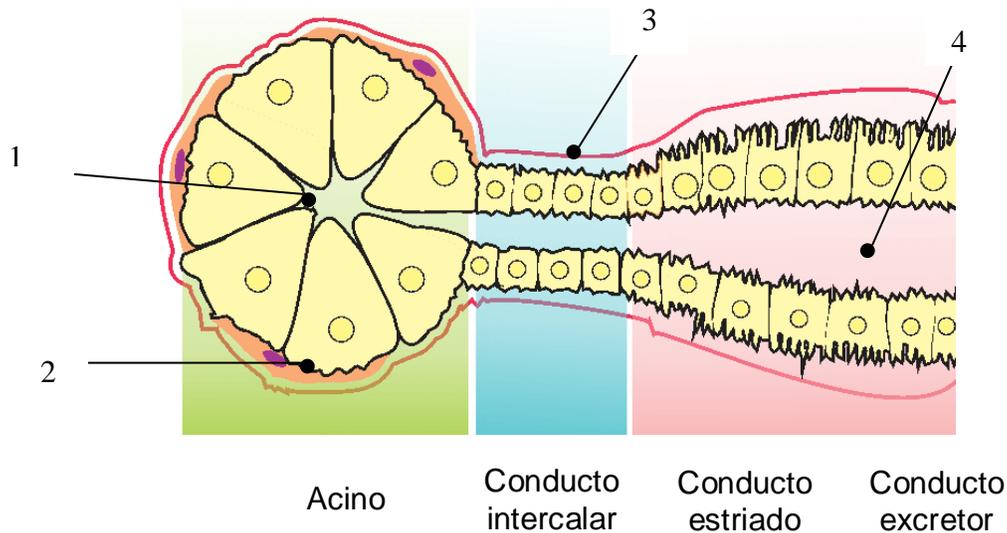


Fig. 16 Adenómero. (1) Célula secretora. (2) célula mioepitelial. (3) lamina basal. (4) Luz del conducto. Imagen modificada Gómez de Ferraris

Los adenómeros, se encuentran rodeados por una lámina basal. Por dentro de la lámina basal se localizan las células mioepiteliales que son células contráctiles ubicadas entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la lámina basal del epitelio. Son fundamentales para impulsar productos de secreción hacia el conducto excretor.²

El parénquima deriva del epitelio bucal y está sostenido por tejido conjuntivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimal. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos y parasimpáticos que controlan la función glandular.³

Los adenómeros vierten su secreción por su cara apical a la luz central del mismo a partir de cada uno de ellos se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del acino.³

Los adenómeros son de 3 tipos de acuerdo a su organización y al tipo de secreción de sus células: serosos, mucosos y mixtos.^{2, 3}

- **Acinos serosos:** Son pequeños y esferoidales y contienen células serosas. El citoplasma basal de las células es muy basófilo, mientras que el apical es eosinófilo claro. El núcleo es redondeado y se localiza en la porción basal de las células.⁵

En general la secreción es fluida, rica en proteínas como amilasa salival o ptialina, aportada por los acinos serosos.^{2, 5} (Fig. 17)

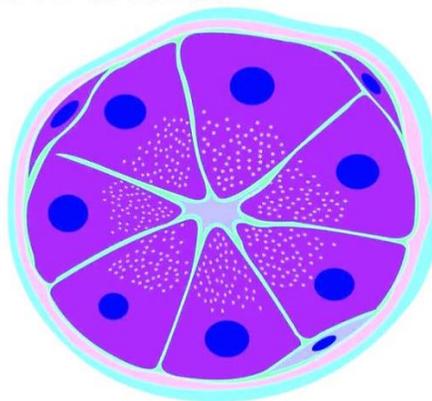


Fig.17 Acino seroso. Imagen modificada Gómez de Ferraris.

- **Acinos mucosos:** Son más voluminosos, su morfología con más frecuencia es tubuloacinar y poseen células mucosas. Las células están llenas de gotas de mucina y presentan un aspecto claro y vacuolado. El núcleo suele estar aplanado debido al cúmulo de gotas de mucina y se localiza en la porción basal de las células debido a que producen una secreción viscosa, los acinos mucosos poseen una luz bastante amplia. ^{3,5}

Sus células globosas, están encargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno de consistencia espesa y función protectora y lubricante, por lo tanto ayudan a la masticación, deglución y fonación, y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos. ^{2, 3, 5} (Fig.18)

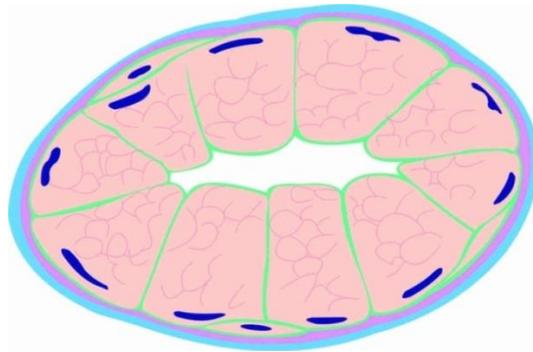


Fig. 18 Acino mucoso. Imagen modificada Gómez de Ferraris.

- **Acinos mixtos:** Están conformados por células serosas como células mucosas ². Casi la totalidad de las porciones secretoras se compone de un acino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas las cuales son aplanadas y forman estructuras con forma semilunar, denominadas semilunas de von Ebner en los extremos de los adenómeros mucosos. ^{3,5} (Fig.19)

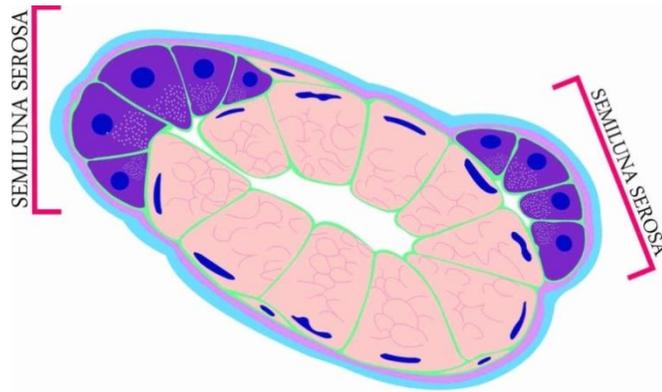


Fig.19 Acino mixto ³ Imagen modificada Gómez de Ferraris

El grado de desarrollo de los conductos intercalares y de los conductos estriados varía según la índole de la secreción acinosa. Las glándulas serosas tienen conductos intercalares y conductos estriados bien desarrollados, que modifican la secreción serosa por absorción de componentes específicos y secreción de componentes adicionales para formar el producto final. Las glándulas mucosas, en las cuales la secreción no se modifica, poseen conductos intercalares muy poco desarrollados que pueden no ser reconocidos en los cortes teñidos con H&E (Tabla 2). ²



Tabla 2. Conductos excretores. La luz del ácino salival es continua con la del sistema de conductos que puede tener hasta tres segmentos secuenciales. ²

	Conducto intercalar	Conducto estriado	Conducto excretor
Características	Parte del acino. Prominentes en glándulas salivales con secreción serosa. A diferencia de las glándulas salivales mucosas los conductos son cortos y difíciles de identificar.	Denominado así por las “estriaciones” que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que forma el conducto.	Es la vía de excreción más importante de las glándulas salivales y desembocan en la cavidad bucal.
Epitelio	Revestido por células epiteliales cúbicas bajas.	Revestidos por epitelio simple cúbico que gradualmente se convierte en cilíndrico.	Su epitelio es simple cubico y cambia gradualmente a pseudoestratificado cilíndrico o estratificado cúbico.



2.3 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CCE)

El CCE es una neoplasia maligna de origen epitelial que se inicia a partir de las células escamosas provenientes de los epitelios que recubren la mucosa oral. Se manifiesta con mayor frecuencia entre la 5ta y 7ta década de la vida y se encuentra asociado con factores de riesgo tales como fumar y el consumo de alcohol. ¹⁰

2.3.1 Epidemiología

En el mundo las neoplasias de cabeza y cuello representan la 6to lugar de todos los diagnósticos de cáncer. ⁸

El COCE tiene predilección por metástasis ganglionar, con un 27-40% de incidencia incluso en tumores en estadios tempranos (T1 y T2), pero la metástasis a distancia es solo en un 10%. Los sitios más comunes para metástasis a distancia son pulmón, hueso e hígado; la metástasis cutánea es rara. ¹² Se presenta con mayor frecuencia entre la 5ª y 7ª década de la vida con una media de 64 años. ¹³

2.3.2 Etiopatogenia

Durante mucho tiempo se ha considerado que la etiología del CCE multifactorial. Ningún agente causal único ha sido claramente definido o aceptado pues se sabe que su desarrollo depende de varios factores. ¹⁴

Los factores de riesgo que se han asociado al CCE son el tabaquismo, alcoholismo, antecedentes hereditarios, predisposición genética, factores inmunológicos, dieta, sífilis, infecciones por virus del papiloma humano, liquen plano, VIH, irritantes mecánicos, higiene bucal deficiente, entre otros. ^{14,15}

Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino con factores asociados como tabaquismo y consumo de alcohol principalmente; también



se puede presentar en mujeres que no han estado expuestas a dichos agentes etiológicos.¹⁶

Las alteraciones genómicas que se han descrito es la generación de células aneuploides (células que contienen un número anómalo de cromosomas) provocando aumento en la división mitótica y alteraciones estructurales, cuyo mecanismo contribuye en el desarrollo de estas neoplasias.²

La respuesta a la agresión en el tejido conjuntivo se manifiesta mediante varios mecanismos que dependen de la naturaleza del agente etiológico y del estado defensivo del huésped. Algunos hallazgos en el estroma es la presencia de infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos en la reacción inflamatoria aguda, y por linfocitos, células plasmáticas y la presencia de granulomas en la reacción inflamatoria crónica.³

El CCE es una neoplasia cuyo comportamiento es producto de interrelaciones con el huésped, es decir, por el medio del microambiente tumoral que comprende patrón de invasión (PI), respuesta inflamatoria (RI), medio químico e interacción celular por medio de vías de señalización molecular.¹⁷

Una característica importante de la progresión tumoral es la angiogénesis, se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos producidos a partir del crecimiento y ramificación de vasos sanguíneos preexistentes y es un proceso presente en células neoplásicas del tumor primario. La angiogénesis no solo participa en el desarrollo del tumor, sino también en la invasión y metástasis. Este proceso es complejo y se encuentra mediado por factores reguladores como el factor de crecimiento endotelial que junto con otros, inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos los que se encargan del crecimiento del tumor.¹⁸ Folkman (1974) demostró que los tumores sólidos no pueden crecer más allá de 2 a 3 milímetros de diámetro si no existe el aporte sanguíneo dado por la angiogénesis. Un aumento de la angiogénesis se puede visualizar en las zonas de respuestas reparativas o proliferativas tisulares.¹⁸



La progresión de las lesiones premalignas que terminan en carcinoma se debe a una acumulación de anomalías genéticas que finalmente conducen a una alteración en los patrones de expresión proteica. Se le conoce como mecanismo citogenético a la pérdida en varias regiones cromosómicas en etapas tempranas de cáncer, sin embargo estas siguen durante el desarrollo y diseminación tumoral. Así mismo se han detectado deleciones cromosómicas como es el caso de 9p21.¹⁹

Los oncogenes más estudiados son erbB-1, erb-B2, Int-2, bcl-1, hst-1 y PRAD1 (ciclina D1). Alteraciones en proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular como la proteína Rb, y la actividad de la ciclina D1 se inhibe por la acción de genes como p16, p21 y p27, cuya alteración se asocia con los cánceres de cabeza y cuello.¹⁹

Varios estudios se han encaminado en el estudio de genes supresores de tumores como p53 que en situaciones de daño al ADN, incrementa su expresión dando como resultado el arresto del ciclo celular en las fases G1/S. La presencia de p53 mutada se asocia a intervalos más cortos de supervivencia libre de enfermedad.¹⁹

P16 (CDKN2) es un gen supresor que modula la proliferación celular. P16 regula a Rb, lo cual inactiva a EF1 e inhibe la transcripción. Es un potente inhibidor del complejo ciclina D1/cdk4. La p16 anómala está presente en carcinomas de cabeza y cuello más invasivos y en lesiones iniciales como la displasia o el carcinoma *in situ*. A su vez se asocia a una peor supervivencia y un mayor riesgo de diseminación linfática.¹⁹

TGF- β es un factor de crecimiento transformante β el cual es un potente regulador negativo del crecimiento tumoral. Suprime el crecimiento tumoral, y cuando esta alterada favorece la proliferación celular.¹⁹



- **Tabaquismo y alcoholismo como factores de riesgo**

Son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello. Se estima que entre 85% y 90% de los casos con cáncer de vías aerodigestivas superiores son causados por la exposición a estos factores y son proporcionales a la frecuencia de la exposición.^{13, 20} El riesgo de un segundo carcinoma en el tracto aerodigestivo superior es de 2 a 6 veces mayor para los pacientes tratados por cáncer oral que continúan fumando que para aquellos que dejan de fumar después del diagnóstico.¹⁴

La ingesta de alcohol se encuentra asociada al cáncer en seres humanos debido a que tiene un efecto sinérgico con el tabaquismo. Varias teorías de los mecanismos de esta relación invocan los efectos solventes del alcohol en las membranas mucosas, los efectos negativos en los procesos hepáticos de detoxificación y las deficiencias nutricionales comunes en los alcohólicos.²⁰ El tabaco y el alcohol está implicado en el desarrollo del 75% de cáncer oral y faríngeo, actuando sinérgicamente para promover el desarrollo de tumores.²¹

- **El virus del papiloma humano como factor de riesgo**

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia *Papovaviridae* con un diámetro aproximado de 50 nm. Constituye un grupo viral heterogéneo cuyo genoma viral consiste en una única molécula de ADN de doble cadena helicoidal, de aproximadamente 8,000 pares de bases. Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada por proteína L1 y L2.^{22,23}

Existen más de 230 tipos de VPH, de los cuales 16 son los que se relacionan con mayor frecuencia a lesiones bucales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57). Las lesiones bucales benignas están asociadas con los VPH tipo 2, 4, 6, 11, 13 y 32, mientras que las malignas están relacionadas con VPH 16, 18, 31, 33, 35; Por lo que el VPH es considerado un agente patogénico de los CCE en laringe, faringe y cérvix. ²⁴

El ADN viral está conformado por 8 genes: 6 conocidos como genes E, los cuales son codificados en las etapas tempranas de infección y se encuentran involucrados en la replicación y regulación viral, así como su capacidad carcinogénica (E1, E2, E4, E5, E6 y E7). Los genes conocidos como L son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación, codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral. (L1 y L2). ²³(Fig.20)

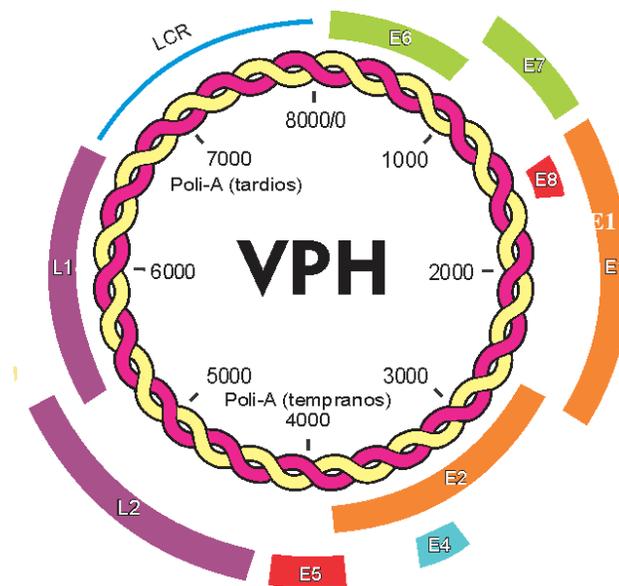


Fig.20 Genoma del virus del papiloma humano.²⁵



Las proteínas E1 Y E2 activan la transcripción del ADN, los genes E6 y E7 están directamente relacionados con la transformación maligna de las células por medio de las oncoproteínas E6 y E7, las cuales tienen la capacidad de formar complejos con los productos de genes celulares que regulan el ciclo celular, entre los que se encuentran p53 y pRb.²³

La proteína Rb regula el paso de G1 a S. La oncoproteína E7 secuestra a Rb evitando que esta pueda regular las proteínas de proliferación celular lo que hace que el ciclo permanezca en fase de síntesis. La integración de los genes virales al genoma celular y el bloqueo de las funciones normales de los genes supresores del tumor p53 y Rb, se asocian a la transformación de las células infectadas por los virus de alto potencial oncogénico (16 y 18).²³ Los cambios progresivos que experimentan los queratinocitos modifican el microambiente y alteran el equilibrio del epitelio mediante estímulos de proliferación celular guiada por la secreción de los factores de crecimiento epidermal alfa y beta.²³

Las proteínas E2, E3, E4, E5, E6 y E7 inducen la pérdida de control proteico genético, mientras que E6 y E7 replican el ADN viral. L1 y L2 ensamblan al virus y se posicionan en las células escamosas maduras para posteriormente descamarse. E6 y E7 promueven la proliferación e inmortalización del virus. Cuando el virus tiene potencial oncogénico provoca la malignización. Juega un papel importante en el desarrollo de carcinoma de células escamosas en los tractos anal, genital, bucal, displasia verruciforme y en laringe.²³

La detección del ADN del VPH por PCR no distingue si el VPH participa activamente en la carcinogénesis infección o no infección. Por consiguiente los marcadores moleculares de la actividad oncogénica del VPH son necesarios para considerar la causa. La expresión de oncogenes virales E6 y E7 son considerados estándar de oro para la infección por VPH clínicamente relevante.¹¹



La vía de transmisión del VPH la constituyen las prácticas sexuales orogenitales. Su periodo de incubación oscila entre 3 semanas y 8 meses, con un promedio de 3 meses.²³

El tratamiento se individualiza en cada caso. Pueden emplearse técnicas destructivas como la crioterapia o la electrocirugía, inmunomoduladores o un antimetabolito que interfiera con la síntesis del ADN y el ARN.²³

Se ha considerado como un factor de riesgo de relevancia en la etiología del carcinoma de células escamosas.¹⁶ El VPH en la población mexicana ocupa un lugar especial en la patogenia del carcinoma oral de células escamosas y el serotipo asociado con mayor frecuencia es el 16.^{22, 26} Más del 50% de los carcinomas provenientes de la orofaringe, particularmente de las tonsilas palatinas y base de la lengua contienen ADN de VPH oncogénico.¹³

- **Inflamación crónica como factor etiológico de CCE.**

Virchow (1863) planteo la hipótesis que el origen del cáncer se encontraba en zonas de reacción inflamatoria crónica, donde la conjunción de factores como irritantes, daño tisular e inflamación desencadenaban una respuesta proliferativa celular. Por tanto el comportamiento neoplásico será producto de interrelaciones entre el huésped y el tumor. Diversos estudios han demostrado que células inflamatorias contribuirían al proceso de invasión y metástasis tumoral, lo que se relacionaría directamente en como infiltra la neoplasia según el patrón de invasión.¹⁸

La inflamación es un proceso normal de respuesta tisular frente a agresiones físicas, químicas o biológicas desencadenando una reacción defensiva inmediata. Este proceso es autolimitado y controlado, y cuando los tejidos se ven agredidos de manera continua y durante un largo periodo, de desarrolla una inflamación de tipo crónica. Si este proceso crónico no es regulado, favorece el riesgo de producir cáncer.²⁷



Actualmente se estima que alrededor del 25% de los tumores malignos se vinculan estrechamente con procesos de inflamación crónica previos. En el caso de CCE la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores, impulsan a las células normales a producir mediadores de la inflamación. Estos mediadores permiten un microambiente inflamatorio favoreciendo el riesgo tumoral.²⁷

Los pacientes con cánceres VPH positivos tienen mayor supervivencia en comparación con los que son negativos, con mayor capacidad de respuesta a la quimioterapia y la radioterapia.²¹

2.3.3. Características clínicas

Estos tumores representan un grupo heterogéneo que afectan la cavidad oral y la orofaringe.¹¹ Los sitios de localización en boca son lengua, piso de boca, labio, mucosa bucal, cresta alveolar, trigono retromolar y paladar.²⁸ Los carcinomas pueden surgir de *novo* o de una lesión displásica pre-maligna.²¹ Los pacientes pueden presentar lesiones rojas/blancas o mixtas, placas blancas parches rojos aterciopelados, úlceras no cicatrizantes, eritematosas, con márgenes elevados indurados frecuentemente firme a la palpación y crecimiento exofítico o verrugoso. Sin embargo, estas lesiones típicamente no producen signos ni molestias hasta que progresan.¹⁵ (Fig. 21)

Algunas lesiones pueden progresar a un crecimiento en la mucosa (masa) y presentar ulceración; los pacientes pueden tener afectación ganglionar, malestar, mal olor, dificultad para hablar, masticar y tragar, y presentar sangrado en el sitio de la lesión así como dolor en oído (otalgia), disfagia o cambio en la calidad de voz. Otras presentaciones incluyen pérdida de peso, dolor sangrado o síntomas secundarios a la diseminación metastásica.^{15, 21}

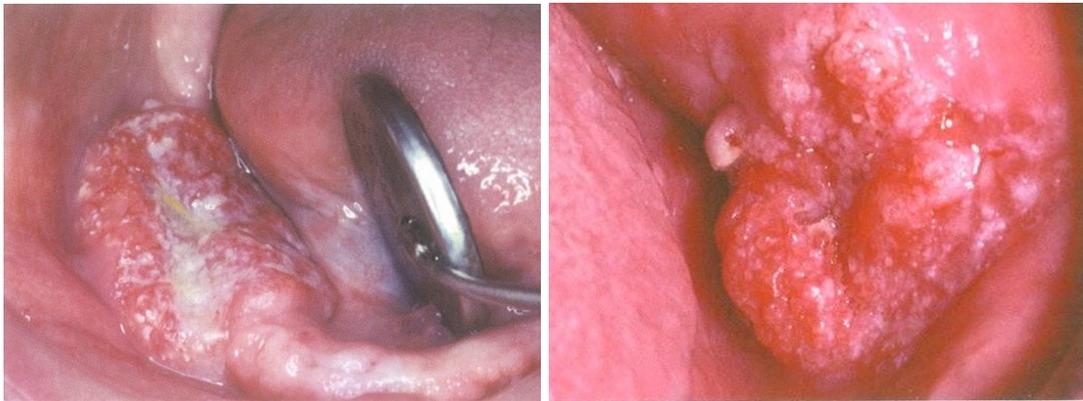


Fig. 21 Características Clínicas del CCE. (A) Lesión exofítica en reborde alveolar (B) Lesión exofítica en mucosa bucal. ¹⁴

2.3.4. Hallazgos histológicos del CCE

El CCE es una neoplasia que deriva de los epitelios de recubrimiento con un alto grado de atipia que incluye pleomorfismo celular y nuclear, necrosis, mitosis atípica y permeación a los vasos sanguíneos y queratinización individual o grupal. En el estroma se encuentran áreas desmoplásicas, infiltración al tejido muscular, el cual, es el común denominador en pacientes que presentan metástasis ocultas. ¹⁶

La presencia de células de bien a poco diferenciadas agrupándose en nidos o grandes lóbulos con un crecimiento desorganizado son características del tumor, otros hallazgos morfológicos son: disqueratosis, perlas de queratina, puentes intercelulares, alteración en la organización de la cromatina, prominentes nucleolos eosinófilos e incremento de las figuras mitóticas. Las figuras mitóticas y la necrosis tienden a incrementar a medida que el grado del tumor va progresando a la dediferenciación. El infiltrado inflamatorio usualmente linfocitos y células plasmáticas es denso y severo dentro del estroma con o sin desmoplasia. ²⁹

La invasión a espacios perineurales e intraneuralmente puede estar correlacionada con el potencial metastásico. La localización del tumor, el tamaño, grado de invasión y metástasis a ganglios linfáticos se relacionan con mal pronóstico.²⁹ Fig. 22

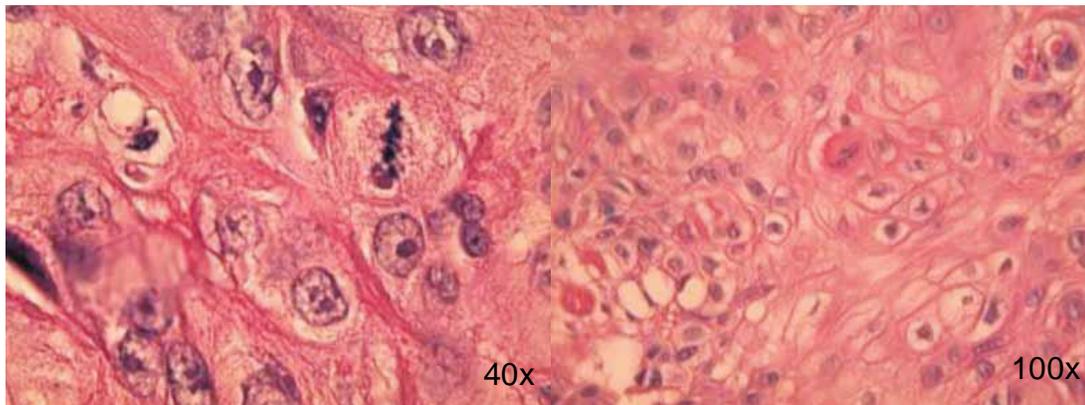


Fig.22 Hallazgos histológicos del CCE con H&E. se pueden apreciar células neoplásicas malignas mostrando pleomorfismo celular y nuclear, mitosis atípicas y nucléolos prominentes. ¹⁶

El CCE presenta una considerable variación histológica, aunque todos están compuestos por láminas o nidos de células con origen en el epitelio escamoso. ¹⁸

Broder (1920) clasificó los carcinomas basándose en los diferentes grados de diferenciación celular en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado.¹⁸ Considerando que el grado histológico no es un factor pronóstico. ³⁰ (Tabla 3)



Tabla 3. Grados de diferenciación histológica según Broders.³¹

Grados de diferenciación histológica		
Grado I	Bien diferenciado	Semejante a sus células de origen. Se caracteriza por células tumorales maduras con pocas aberraciones nucleares y con la presencia de perlas de queratina y/o queratinización celular individual.
Grado II	Moderadamente diferenciado	Presencia de células tumorales que exhiben una amplia gama de diferenciación. Cantidad moderada de queratinización y aberraciones nucleares moderadamente abundantes. Tumor invasor poco delineado por el estroma.
Grado III	Mal diferenciado	Se caracteriza por desorden y pobre diferenciación de las células tumorales sin tendencia hacia la queratinización. Aberraciones nucleares abundantes. Ha perdido los patrones celulares de su célula de origen.

El sistema de graduación del frente de invasión tumoral de Bryne, evalúa cuatro parámetros morfológicos, otorgándole a cada uno un “score” de 1 a 4, determinando el grado de malignidad para cada tumor (un alto score sugiere un tumor altamente indiferenciado). Clasifica a cada elemento morfológico con base en las características individuales como el grado de queratinización, pleomorfismo nuclear, patrón de invasión tumoral (muestra la forma en que la neoplasia se infiltra y desarrolla hacia los tejidos adyacentes) y respuesta inflamatoria (refleja la reacción inmunológica del individuo contra la neoplasia).^{17, 18} Este sistema de graduación de malignidad solamente



evalúa las partes más invasivas del tumor. El “score” para cada parámetro es sumado y permite tener de manera menos subjetiva el grado de malignidad total.¹⁷

Las características histopatológicas de un tumor pueden diferir ampliamente de un área a otra y se considera que una de las herramientas diagnósticas más útiles pueden ser deducidas del Frente de Invasión Tumoral (FIT) que es donde residen las células tumorales más agresivas, determinando la naturaleza biológica del cáncer.¹⁸ (Tabla 4)

Tabla 4. Clasificación de los parámetros patrón de invasión y respuesta inflamatoria según el sistema de graduación propuesto por Bryne.¹⁷

Característica morfológica	Score por puntaje			
	1	2	3	4
Patrón de invasión	Bordes bien delimitados	Infiltrativo, Cordones, bandas y/o acintados	Pequeños grupos o cordones de células infiltrantes (n>15)	Disociación celular marcada y desorganizada en pequeños grupos y/o células solas
Respuesta inflamatoria	Marcada	Moderada	Leve	Ausente

2.3.4.1 Variantes histológicas

Las variantes histológicas más comunes incluyen verrugoso, exofítico y papilar, células fusiformes (sarcomatoide), basaloide y carcinoma adenosínamo. Cada una de estas variantes tiene un aspecto histomorfológico, lo que plantea una serie de diagnósticos diferenciales. ¹⁸

- **Carcinoma verrucoso**

Es un tipo bien diferenciado de carcinoma de células escamosas (también llamado tumor de Ackerman). Su etiología se asocia con el uso del tabaco y se sugiere que está asociado con la infección de VPH. Clínicamente presenta una base amplia, exofítico, firme, y las estructuras papilares exofíticas pueden mostrar ulceración. ²⁹

Histológicamente está constituido por epitelio escamoso bien diferenciado, no displásico, con múltiples proyecciones, desprovisto de figuras mitóticas. Las células están dispuestas hacia la superficie mostrando hiperqueratosis y presentan un amplio borde de infiltración. ²⁹ (Fig. 23)

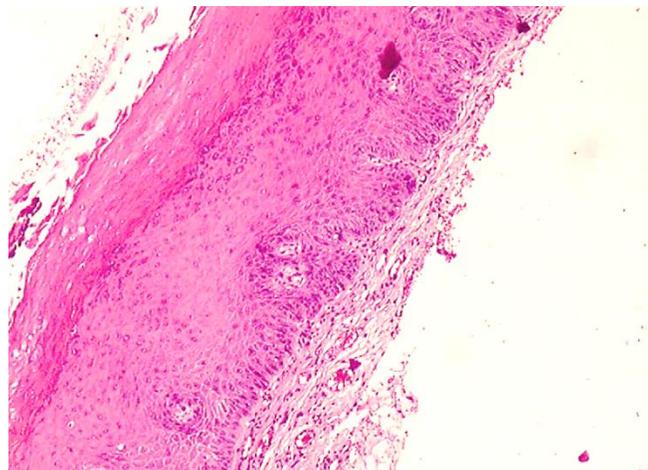


Fig. 23 Corte teñido con H&E de lengua. Se observa hiperqueratosis y zonas de displasia leve con papilas bulbosas, alteración de la estratificación celular en estratos basal y parabasal. ³²

- **Carcinoma escamoso exofítico y papilar**

Es una variante poco común. Es una neoplasia maligna *de novo* sin lesión benigna preexistente o existente. Ocurre más frecuentemente en la laringe, seguida de la orofaringe. El tamaño medio de tumores exofíticos y papilares es de aproximadamente 1 y 1.5 cm en mayores dimensiones.²⁹

Histológicamente son carcinomas que llegan a tener largas proyecciones, de suaves a firmes, polipoide, exofíticos, procedente de una base ancha o de un pedículo estrecho.²⁶ Consiste en múltiples proyecciones finas y delicadas que da el aspecto papilar, las papilas contienen núcleos fibrovasculares cubiertos por células basaloides inmaduras o células escamosas displásicas con una queratinización mínima o nula.³³

Ambos tipos demuestran características de CCE con queratinización superficial (generalmente limitada y focal), disqueratosis y presentan una arquitectura papilar o exofítica, pero tiene características citológicas malignas dentro del epitelio. Interrupción y distorsión con pérdida de polaridad celular, ampliación nuclear, nucléolos prominentes y numerosas figuras mitóticas. La invasión al estroma puede ser encontrada.²⁹ (Fig. 24)

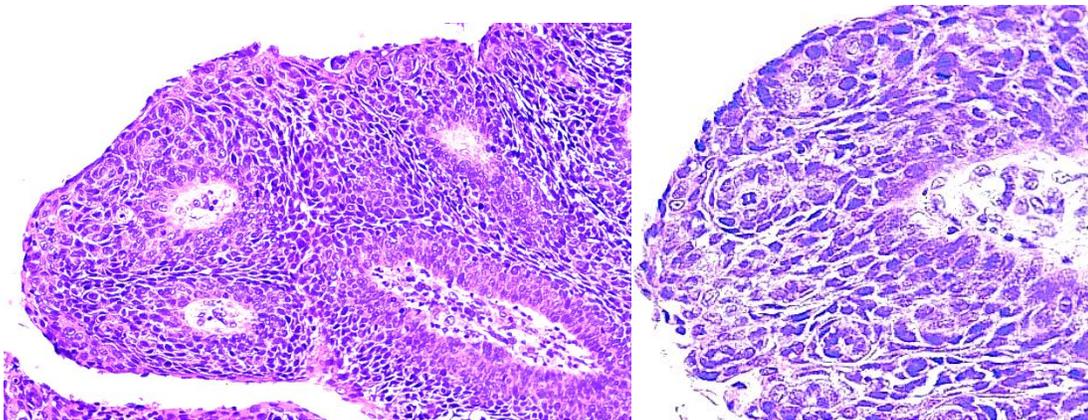


Fig. 24 Corte teñido con H/E se observa la proliferación neoplásica con atipia celular formando papilas exofíticas. Fuente directa

- **Carcinoma escamoso de células fusiformes (Sarcomatoide)**

La localización más frecuente de esta variante en cabeza y cuello es la laringe, lengua, faringe y glotis. La exposición a radiación puede ser un agente etiológico.²⁹ Se describe como un aumento de volumen polipoide (especialmente en laringe) con un tamaño aproximado de 2.0 cm. Con frecuencia se ulceran con un recubrimiento de necrosis fibrinoide.²⁹

Histológicamente es un tumor bifásico por presentar epitelio superficial y una proliferación neoplásica de células en forma de huso; con un patrón fascicular y estoriforme, las células neoplásicas son fusiformes y gruesas, aunque pueden ser poligonales con un citoplasma eosinofílico.²⁹ Las células gigantes se pueden ver dispersas a través de la neoplasia. Las formas mitóticas incluyen formas atípicas en la mayoría de los tumores mientras que la necrosis es rara. Fig. 25.²⁹

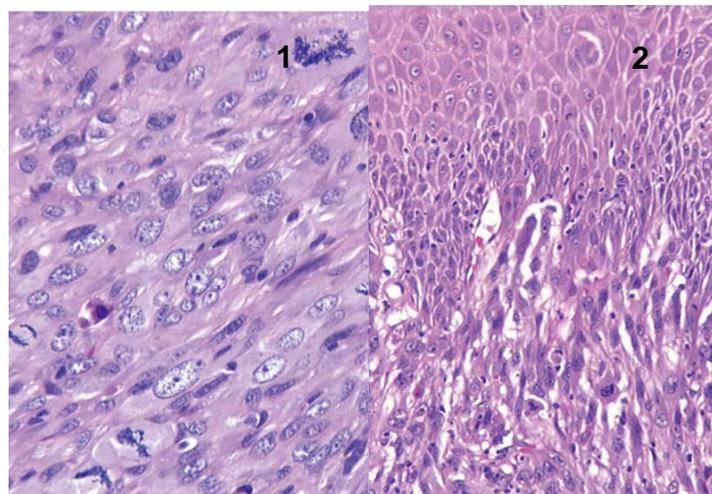


Fig.25 (1) Carcinoma compuesto por células fusiformes atípicas con aumento de figuras mitóticas, (2) Mezcla de epitelio superficial con el componente de células fusiformes.²⁹

- **Carcinoma escamoso basaloide**

Afecta principalmente a hombres en la 7^a década de la vida con frecuente metástasis a los nodos linfáticos en los hallazgos macroscópicos. Tiene predilección por la afectación de la orofaringe (base de lengua), laringe, hipofaringe, y tonsilas palatinas. Usualmente son firmes a duros, asociados con necrosis central, masas nodulares exófiticas y miden hasta 6cm de dimensión.²⁹

Los hallazgos microscópicos resaltan de células escamosas de aspecto basaloide es una variante con pequeña células dispuestas en una arquitectura en empalizada, moderadamente pleomórfico con núcleos hipercromáticos, citoplasma escaso y queratinización celular. Las células neoplásicas están separadas por un prominente material hialino eosinófilo denso con pequeños espacios de degeneración quística, el material hialino está en el centro de los nidos neoplásicos que corresponde a necrosis tipo comedo. Los patrones de crecimiento incluyen sólido, lobular, cribiforme, cordones, trabéculado, pseudoglandular y con degeneración quística (Fig.26).²⁹

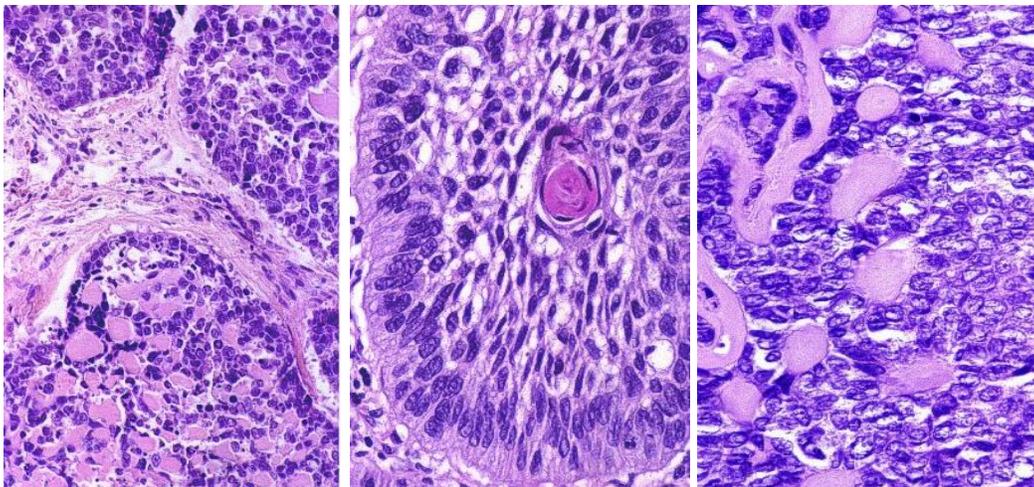


Fig.26 Apariencia cribiforme y necrosis central.²⁹

- **Carcinoma adenoescamoso**

Es una variante de alto grado que está compuesto por un adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, a menudo con áreas de transición.²⁶ Se produce a través del tracto aerodigestivo superior, a menudo como un nódulo submucoso endurecido, con una dimensión máxima de hasta 5 cm, aunque la mayoría son menos de 1cm.²⁹

La diferenciación escamosa puede presentar formación de perlas de queratina, disqueratosis y/o queratinización celular individual. El componente del adenocarcinoma puede ser tubular, alveolar y/o glandular aunque la diferenciación de células mucosas no es esencial para el diagnóstico. Los dos carcinomas pueden estar separados o mezclados internamente, con áreas de mezcla y/o transición. Ambos carcinomas pueden demostrar frecuentes mitosis, necrosis e infiltración del tejido circundante con invasión perineural. Presenta escaso infiltrado inflamatorio Fig. 27.²⁹

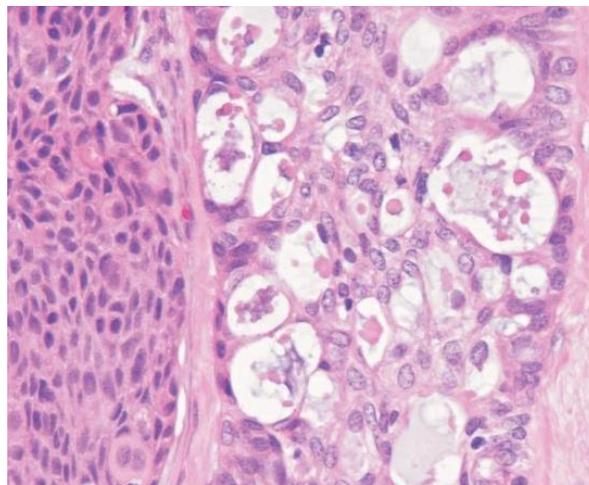


Fig.27 Hallazgos histológicos carcinoma adenoescamoso.²⁹



2.3.5. Métodos de diagnóstico en el carcinoma de células escamosas

La detección temprana de una lesión de la mucosa oral facilitará el diagnóstico en estadios tempranos; un paso clave que conduce al tratamiento necesario, mejores resultados del tratamiento y menor costo de la atención, y la disminución de la morbilidad y la mortalidad. Un examen minucioso de la cabeza, cuello, y los tejidos de la cavidad oral es importante para la detección del COCE. El examen debe incluir evaluación detallada de los ganglios linfáticos cervicales, localización, tamaño, movilidad, textura
Tabla 5.¹⁵

Tabla 5. Componentes clínicos que se recomiendan examinar para cáncer oral.¹⁵

Examinación extraoral		Examinación perioral e intraoral	
Inspección visual	Palpación manual	Inspección visual y palpación manual	Inspección visual por color, textura, superficie anormal.
Asimetría	Nodos linfáticos (periauricular, postauricular, submandibular)	Labios	Tonsilas palatinas
inflamación	Cuello	Mucosa labial y vestíbulo	Pared posterior faríngea
Decoloración		Mucosa bucal, surco y comisuras	
Ulceración		Encía y cresta alveolar	
Cambios en la piel (costras, fisuras, crecimiento)		Porción anterior de la lengua, base de la lengua, piso de boca, paladar duro y blando, y área trigonomolar.	

Entre los dispositivos para ayudar a detectar y promover el diagnóstico incluyen: la tinción con azul de toluidina, técnicas citológicas, diagnósticos salivales y sistemas de imágenes ópticas.¹⁵

- **Tinción con azul de toluidina**

Este colorante acidófilo y metacromático. Su característica principal es pigmentar los tejidos que presentan una rápida división celular (incluidos los tejidos epiteliales inflamatorios, regenerantes, neoplásicos y el tejido conectivo expuesto) y las células epiteliales que albergan cambios atípicos del ADN. Su unión se ha asociado con la pérdida de genes supresores de tumor. El azul de toluidina es 100% sensible para malignidad oral, y además su utilización en el examen oral es de gran utilidad para delimitar los márgenes de la lesión, determinar el lugar de la biopsia y llevar a largo plazo el seguimiento de lesiones cancerizables.^{15, 34} (Fig.28)



Fig.28 Tinción con azul de toluidina en lengua tomada de la Clínica de Medicina Bucal UNAM.

- **Citología exfoliativa**

Es un método de diagnóstico utilizado para llevar a cabo el estudio y la interpretación de los caracteres de las células que se descaman naturalmente o artificialmente de la mucosa oral.³⁰ Permitiendo la recolección de todo el grosor de la mucosa epitelial tejido con el fin de examinar la morfología de las células desagregadas bajo un microscopio de luz. Es una técnica sencilla, mínimamente invasiva, indolora y bien tolerada por los pacientes, su uso en la práctica clínica es una opción para los pacientes donde la biopsia del escalpelo puede no ser posible, y para el seguimiento de lesiones con diagnóstico definitivo previo. Debido a su baja especificidad y sensibilidad, el diagnóstico definitivo continúa requiriendo biopsia de tejido.^{17,35} (Fig.29)



Fig. 29 Citología exfoliativa. Fuente directa



- **Quimioluminiscencia.**

El sistema óptico ayuda al médico en la detección de lesiones de la mucosa oral y facilita los pasos para el diagnóstico. El principio de funcionamiento de estos sistemas se basa principalmente en la presencia de cambios metabólicos o estructurales anormales en las propiedades ópticas de los tejidos que se producen durante el desarrollo de la neoplasia oral. Mediante imágenes fluorescentes que cuando se exponen a diversas formas de luz o energía, los tejidos mucosos revelan diferente absorbancia, reflectancia y perfiles fluorescentes que pueden ayudar en la detección de tejido displásico / neoplásico. Se han introducido varios dispositivos que utilizan quimioluminiscencia, autofluorescencia y multiespectral de imágenes con el fin de ayudar a la detección y la determinación de la biopsia para facilitar el diagnóstico.¹⁵

- **Biomarcadores salivales**

Un biomarcador es una característica que es medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacéuticas a una intervención terapéutica. En su mayoría los biomarcadores son proteínas.^{19, 27}

Es una técnica alternativa para la detección precoz de cáncer. Es un método de detección sencilla, no invasiva., con facilidad de almacenaje y bajo costo. Se han reportado más de 100 biomarcadores salivales en la literatura para diagnosticar CCE y se han propuesto los biomarcadores interleucina-6 (IIL-6), interleucina-8 (IL-8) debido a su gran capacidad diagnóstica debido a que incrementan sus niveles significativamente en sujetos con CCE respecto a controles sanos.^{15, 27}



2.4 CISTOADENOMA

El cistoadenoma es una neoplasia benigna de glándulas salivales.¹⁰ Descrito por primera vez por Skorpil en 1941 como un adenoma quístico en el que se pueden encontrar invaginaciones papilares epiteliales que se proyectan hacia la luz quística. Esta definición se refiere a los cistoadenomas papilares que fueron identificados primariamente.³⁶

Se ha considerado como un tumor benigno porque no se ha determinado que este asociado con la destrucción de tejido local o metástasis.³⁷ Es un tumor benigno desarrollado por la dilatación quística y proliferación de una glándula. Esta patología puede surgir en páncreas y ovarios. En la región de cabeza y cuello es infrecuente y suele presentarse en la glándula parótida o en glándulas salivales menores.³⁸

En 1991 Seifert y Sobin modificaron la clasificación y el cistoadenoma pasó a constituir una entidad histopatológica independiente que, además, se subdividía en los tipos papilar y mucinoso. Desde el 2005 el cistoadenoma se incluye dentro de la clasificación de tumores epiteliales benignos en el grupo de los adenomas monomorfos conservando la subdivisión.^{36, 37.}

La parótida se encuentra involucrada en aproximadamente 45-50% de los casos, seguida de las glándulas salivales menores en labio y mucosa bucal siendo el siguiente sitio más común.³⁹ El paladar es el sitio más común de tumores malignos intraorales originado por glándulas salivales menores.⁴⁰ seguido de la mucosa bucal, labio y lengua.⁴¹ La OMS define al cistoadenoma como una neoplasia salival muy rara muy similar al tumor de Warthin, pero que carece de componentes linfoides.³⁶



2.4.1. Epidemiología

Las neoplasias de las glándulas salivales son poco comunes y representan del 3% al 10% de todas las neoplasias de cabeza y cuello. El 50% de todas las neoplasias de glándulas salivales son benignos y más de la mitad provienen de glándulas salivales mayores (64%-80%).⁴²

El Cistoadenoma es una neoplasia de glándulas salivales infrecuente y constituye 2- 4.7% de todas las neoplasias de glándulas salivales menores. Existe gran variabilidad en cuanto a la incidencia de esta entidad.³⁷ Es más frecuente en mujeres que en hombres y la edad promedio esta entre la 5ta y 7ta década de la vida, con una media de 50 años.^{39, 41}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) los Cistoadenomas de glándulas salivales menores, el 30% ocurren en labios, 23% en mucosa bucal, 20% en paladar y 26% en otra parte de la cavidad oral.³⁸

2.4.2. Etiopatogenia

La patogénesis no está bien establecida, si bien, estos tumores tienen un parecido superficial con el tumor de Warthin.⁴³

Los tumores de las glándulas salivales pueden derivar del epitelio salival (parenquimatoso) o del estroma conjuntivo (mesénquimales). Los tumores salivales pueden derivar de cualquiera de los componentes celulares del árbol glandular, como células ductales basales o de reserva, conductos estriados, conductos intercalados, acinos y células mioepiteliales. Las diversas neoplasias se denominan según la diferenciación de las células tumorales.⁴⁴

Algunos autores como Chaudhry y cols. Proponen que la etiología del Cistoadenoma papilar se debe a una reacción hiperplásica papilar intraductal, Por otro lado algunos otros investigadores mencionan que se trata una variante quística de los adenomas monomorfos.³⁶

Otros autores como Bauer y Bauer señalan como posible origen, al epitelio indiferenciado de los ductus intercalares de la glándula salival.³⁶

2.4.3. Características clínicas

La localización tumor varia, pero su distribución es por igual en glándulas salivales mayores y menores.¹⁰ Las localizaciones más frecuentes son: paladar, labio, la mucosa bucal, y aunque menos frecuente lengua y piso de boca.^{36, 44} En general el tumor es asintomático, muestra un crecimiento lento, y una masa indolora con un diámetro medio de 1.3 cm.³³ Usualmente miden <1cm cuando se localizan en glándulas salivales menores.⁴⁵ En glándulas salivales menores presentan nódulos de superficie lisa, frecuentemente con aspecto quístico. La mayoría de los tumores son multiquísticos, la apariencia gruesa. Puede ser evidente la proliferación intraluminal.^{10, 39} (Fig. 31)



Fig. 30 Características clínicas.⁴⁵

2.4.4. Hallazgos histológicos

Es una neoplasia bien circunscrita con un patrón de crecimiento multiquístico de tamaño variable y recubierto de células cilíndricas o cuboideas. Los espacios quísticos se encuentran separados por tejido conjuntivo fibroso. El lumen usualmente muestra proyecciones papilares alineadas con epitelio columnar o cuboidal y puede predominar el patrón oncocítico.^{10, 36, 39}

Se puede observar infiltrado inflamatorio rodeando el estroma fibroso que a menudo contienen glándulas seromucosas subyacente a las células de los ductus de las proyecciones papilares. No hay presencia de figuras mitóticas ni atipia celular, mitosis o patrón de crecimiento invasivo lo que releva el carácter benigno del tumor. La estructura epitelial es similar al Tumor de Warthin pero caracterizado por la ausencia de tejido linfático. Zonas focales de producción de moco presente en la fina capsula fibrosa del quiste.^{38, 39, 40} (Fig. 31 y 32)

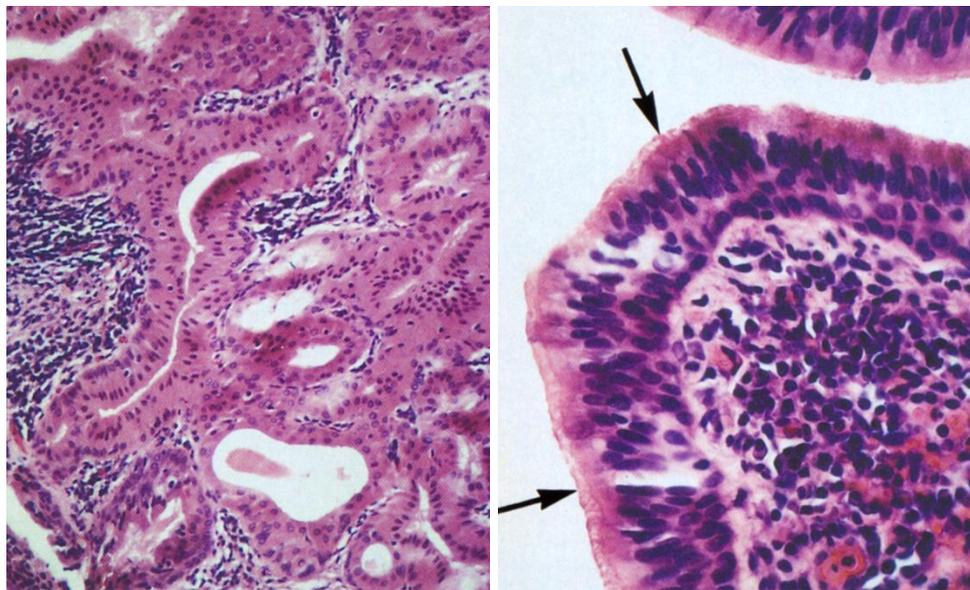


Fig.31 Fotomicrografías de paladar. Teñidas con H&E. (A) Área rica en células oncocíticas e infiltrado inflamatorio (B) Papilas revestidas por epitelio cilíndrico pseudoestratificado densamente ciliado (flechas) e infiltración inflamatoria en el tejido conectivo predominando células plasmáticas numerosos linfocitos.⁴⁶

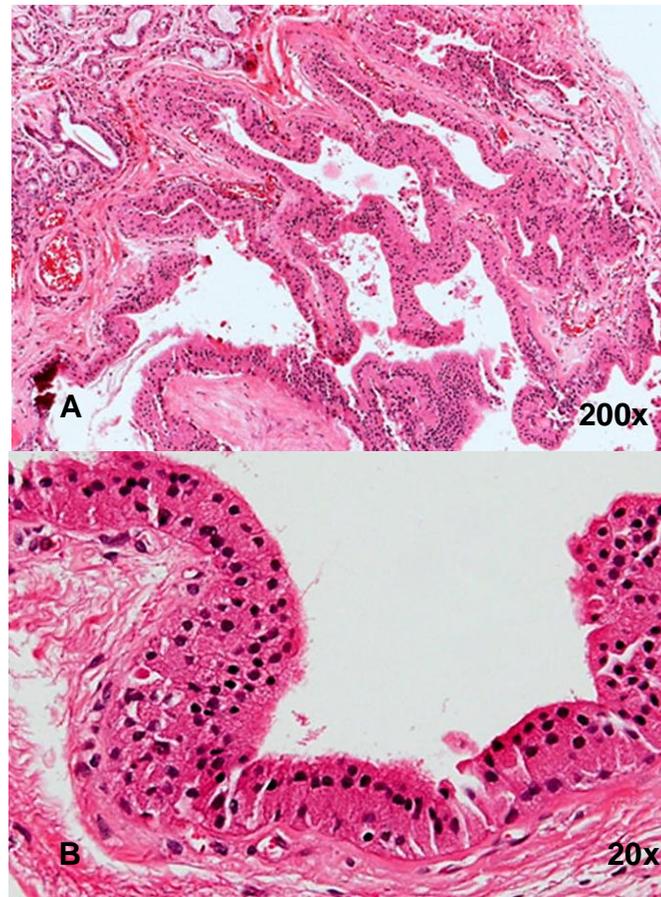


Fig. 32 Fotomicrografías de biopsia de labio teñido con HyE (A) Proyecciones intraluminales soportado por tejido conectivo fibroso (B) 1 a 3 capas de células epiteliales cilíndricas y cuboidales recubriendo espacios quísticos. ³³



2.4.5. Métodos de diagnóstico

- Ultrasonido: Emite ondas sonoras de alta frecuencia, es utilizada para la obtención de imágenes de órganos internos y ayuda a la valoración de procesos inflamatorios o infecciosos.⁴⁷
- Biopsia: La utilización de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) para el diagnóstico de tumores quísticos parece ser muy ambigua. Sin embargo algunos autores recomiendan la BAAF para futuros diagnósticos, previa a la biopsia excisional con la justificación que esto puede evitar la extirpación quirúrgica innecesaria en candidatos quirúrgicos inadecuados.^{39, 40}
- Tomografía computarizada: Puede detectar calcificaciones de menor tamaño, útil para observar estructuras anatómicas y la localización de las glándulas y la extensión de las neoplasias.^{38,40}



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la fecha son poco los reportes de casos que informen la presencia sincrónica de lesiones en la cavidad oral. La coexistencia de carcinoma de células escamosas con cistoadenoma es aún menos frecuente, debido a su baja incidencia, y a pesar de los actuales avances en el diagnóstico y tratamiento de los CCE, es necesario seguir investigando si existe alguna relación con la aparición de otras lesiones.

IV. JUSTIFICACIÓN

El informar este caso debido a su baja incidencia en la presencia de carcinoma de células escamosas con variante papilar y cistoadenoma papilar sincrónicamente es un punto de partida en el estudio de su relación y posible etiología. La literatura menciona que entre los principales factores de riesgo para desarrollar CCE se encuentra el tabaco y el alcohol, en este caso, el paciente reportado no refería fumar ni beber por lo que se sospechó la presencia de otro factor de riesgo para explicar la causa de dichas neoplasias y por la rareza de aparición de estas dos neoplasias de manera sincrónica.

V. OBJETIVO GENERAL

Informar de un caso de CCE y su relación con la coexistencia de cistoadenoma papilar en paladar en un paciente sin hábito tabáquico ni alcohólico.

5.1 OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar la expresión inmunohistoquímica de VPH en carcinoma de células escamosas y cistoadenoma papilar.



VI. MÉTODOS

La información recabada para este trabajo, se obtuvo del paciente atendido en la Clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM.

6.1. PRESENTACIÓN DEL CASO

Se informa el caso de un hombre de 73 años de edad que acude a la clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM. Por presentar un aumento de volumen ulcerado en la zona retromolar y pilar amigdalino.

Como antecedentes personales patológicos refiere sinusitis crónica con un 1 año de evolución. Tratado con anterioridad por médico general y el cual prescribió: Ciprofloxacino, Naproxeno, Paracetamol, Centrum Silver (multivitamínico), Ceftriaxona, Dexametasona, Naproxeno-Paracetamol, Microdacyn, Betametasona Fosfato Disódico y Dipropionato, Paracetamol/Naproxeno.

Como antecedentes heredofamiliares refiere madre con hipertensión arterial sistémica y hermano con diabetes mellitus.

6.1.1. Hallazgos clínicos

A la exploración intraoral se observa un aumento de volumen de aproximadamente 3 cm de eje mayor que proyecta la mucosa palatina de lado derecho desde dientes anteriores a posteriores, de color similar a la mucosa con áreas violáceas a nivel central, bordes mal definidos, de forma irregularmente ovoide, superficie lisa y brillante, de consistencia firme a la palpación. El paciente reporta puncionar la zona en algunas ocasiones por aumento de volumen con obtención de material seromucoso. (Fig. 33-A)

Aunado al aumento a la lesión anteriormente descrita se observa un aumento de volumen exofítico, con extensas áreas papilares que abarcan de la zona retromolar del lado derecho hasta pilar amigdalino, con límites indefinidos ulcerados, eritematosos, friables, de superficie irregular. (Fig. 33-B, C)

Adyacente al tumor en la mucosa se observan áreas telangiectásicas, que se extienden hasta zona de premolares sobrepasando la línea media así como una lesión satélite en la línea media del paladar duro de aproximadamente 1 cm de eje mayor, simétrica, forma ovalada, de base sésil, superficie papilar, eritematosa. (Fig.33-D)

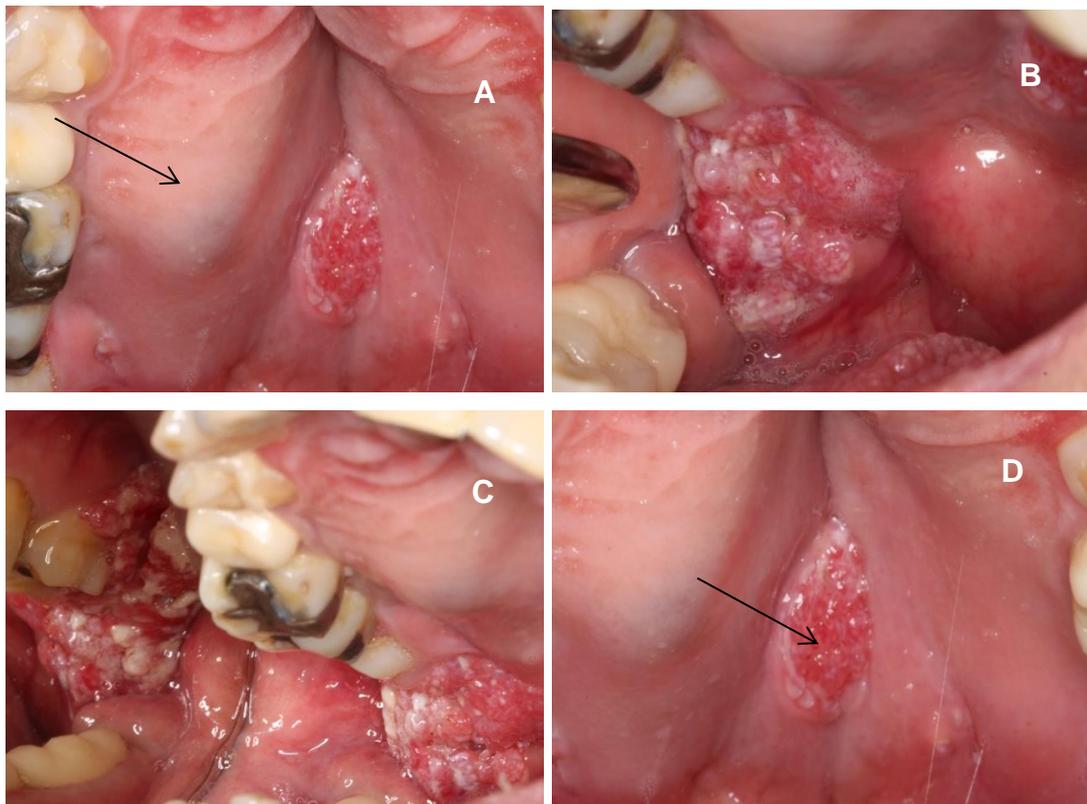


Fig. 33 Características clínicas del Cistoadenoma. (A) Cistoadenoma (flecha). (B) CCE zona retromolar y pilar amigdalino (C) CCE (D) Lesión satélite de CCE en paladar (flecha). Fuente directa



A la exploración extraoral el paciente presenta inflamación ganglionar a nivel I B.

Debido a las características clínicas y evolución, se decide realizar biopsia incisional de los aumentos de volumen referidos con fines diagnósticos y pronósticos. El espécimen fue enviado al laboratorio de Patología Bucal y Experimental para su análisis histopatológico.

6.1.2. Hallazgos histopatológicos

En el espécimen examinado histológicamente se observa una proliferación neoplásica de células epiteliales que infiltran el tejido conjuntivo fibroso denso en un patrón de islas, nidos y cordones, las células neoplásicas presentan diferentes formas y tamaños (pleomorfismo celular) así mismo, diferencia en el tamaño y forma de sus núcleos, el patrón de la cromatina es muy heterogéneo, predominando la presencia de nucléolos y cromatina vesiculada. El tumor presenta proyecciones epiteliales de diferentes tamaños sostenida por tallos fibrovasculares de diferente longitud y grosor que en algunas áreas se anastomosan exhibiendo canastas de queratina laminar y descamación desde un estrato córneo hiperqueratinizado hacia la base y en las islas infiltrantes se observa la presencia de globos y perlas córneas.

El estroma se observa con infiltrado inflamatorio crónico moderado (linfoplasmocitario) de disposición peritumoral.

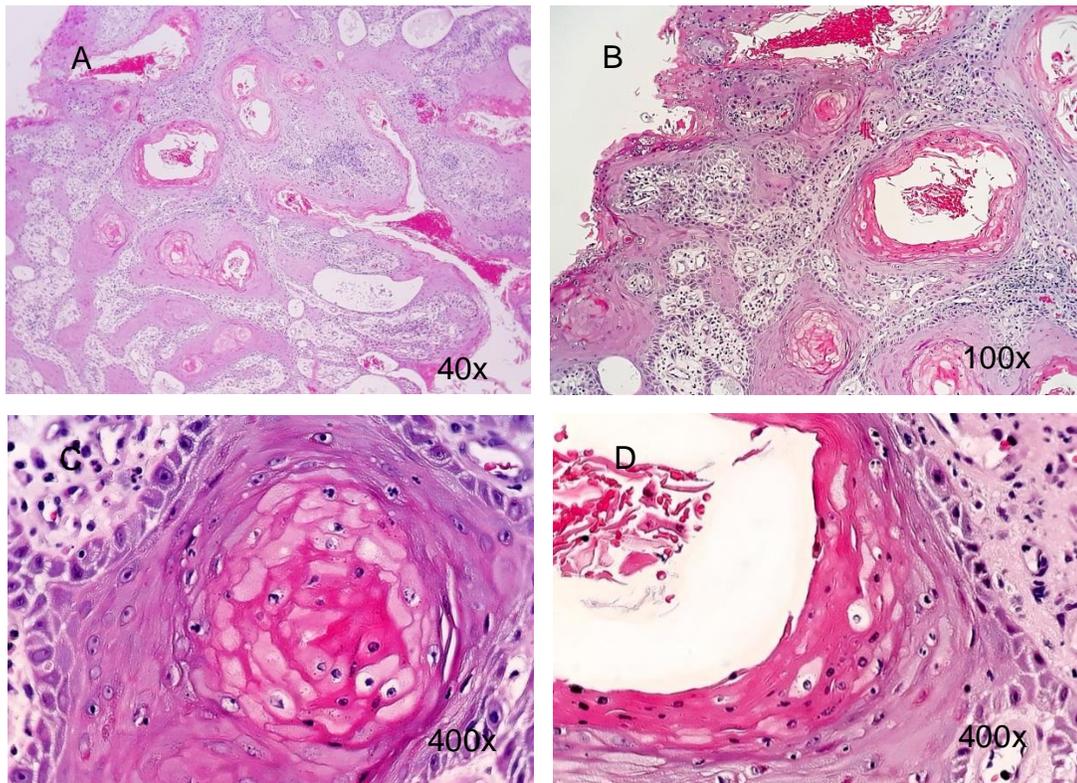


Figura 34. Fotomicrografías teñidas con HyE de carcinoma de células escamosas (A) Patrón papilar e infiltrante del CCE. (B) Presencia de globos córneos. (C y D) Queratinizaciones grupales. Fuente directa

En el espécimen examinado histológicamente se observa una proliferación de epitelio de columnar bajo a cilíndrico revistiendo una cavidad quística. El epitelio presenta estratificación que va de 2 a 5 capas y áreas de pseudoestratificación que presencia pequeñas proyecciones papilares con delgados tallos fibrosos. La formación de los quistes presenta hialinización en el estroma con presencia de infiltrado inflamatorio crónico leve. El tejido glandular subyacente presenta sialoadenitis y atrofia ductoacinar.

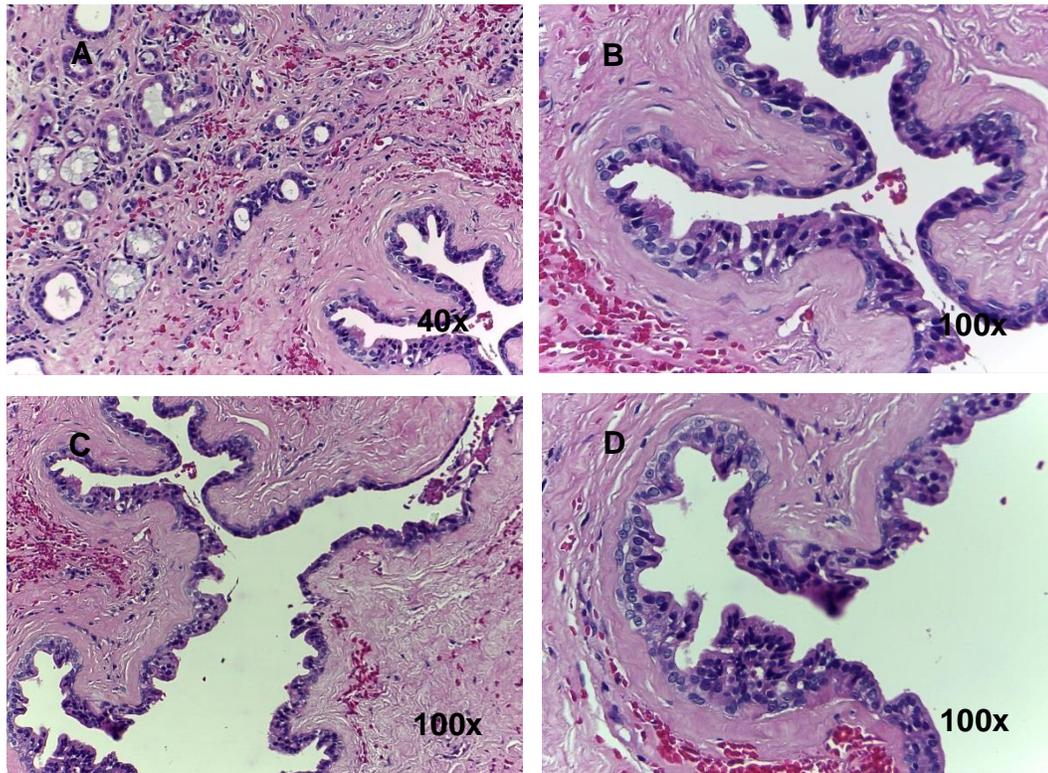


Figura: 35. Fotomicrografías teñidas con HyE de cistoadenoma papilar (A) Sialoadenitis y atrofia ductoacinar. (B, C y D) Proyecciones papilares del recubrimiento quístico e hialinización del estroma. Fuente directa

6.1.3. Hallazgos inmunohistoquímicos

En los cortes examinados con la inmunoreacción a VPH se observa expresión nuclear y citoplasmática en las células neoplásicas en la superficie epitelial papilar del tumor (Fig. 36).

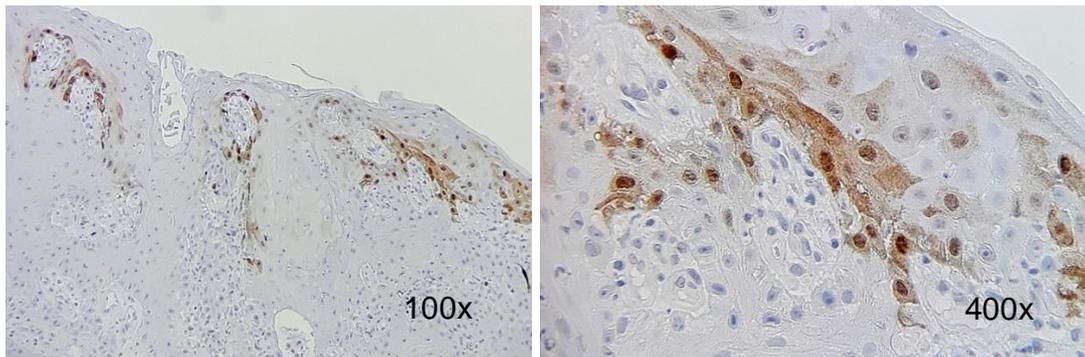


Fig. 36 Fotomicrografía del análisis inmunohistoquímico a VPH para CCE. Fuente directa

6.1.4. Estudios complementarios

Se solicitaron estudios de laboratorio correspondientes a química sanguínea de 6 elementos, Biometría Hemática, Tiempos de Protrombina y Tromboplastina y Hemoglobina Glucosilada en los resultados no se observan alteraciones (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de Química Sanguínea. Fuente Directa

Estudio/ Perfil	Resultado	Valor(es) de Referencia
Glucosa	98. mg/dL	60-100
Urea en suero	49. mg/dL	19-50
Creatinina en suero	0.9 mg/dL	0.5-1.3
Ácido Úrico en Suero	4.9 mg/dL	4.0-7.0
Colesterol Total	181. mg/dL	150-200
Triglicéridos	118. mg/dL	35-170



6.1.5. Tratamiento

Se remite al paciente al Instituto Nacional de Cancerología para que se llevara a cabo el tratamiento correspondiente.

VII. DISCUSIÓN

En la última década se ha incrementado el número de personas que sufren cáncer de cavidad oral. La frecuencia y prevalencia del cáncer oral varía en cuanto a las características demográficas, geográficas y sociales. En México la información epidemiológica respecto al cáncer oral es escasa.¹¹

De acuerdo con diversos estudios como los realizados por Meza Garcia, Khandekar SP, Prabhu A, y Anaya Saavedra han confirmado la asociación entre el consumo de alcohol y tabaco para desarrollar carcinoma de células escamosas. Así mismo las probabilidades de desarrollar CCE aumentan cuando ambos factores están presentes.^{13, 48, 49, 50}

Considerables casos de CCE ocurren en pacientes no bebedores y no fumadores, lo que nos indica la presencia de otros factores de riesgo.¹⁶ Nosotros informamos un caso cuyo factores de riesgo no incluyen tabaquismo, por lo que tomamos en cuenta otros factores ambientales e infecciosos como el VPH, esto aunado a las características histológicas papilares.

En la población mexicana, el VPH se considera un factor de riesgo en la etiología del carcinoma de células escamosas ya que la prevalencia en hombres es del 43% y en mujeres del 17.5%.¹⁶ En la región de cabeza y cuello, los CCE relacionados con el VPH se presentan con mayor frecuencia en la orofaringe.⁵²



En 2008 Anaya Saavedra y cols. Realizaron un estudio para determinar la asociación del cáncer oral con virus del papiloma humano de alto riesgo en mexicanos este estudio demostró una fuerte asociación entre la infección por el VPH alto riesgo y el CCE independientemente a la exposición del tabaco y el alcohol. De los casos estudiados con cáncer oral el 42% de los casos eran positivos al VPH. Los tipos de VPH de alto riesgo comúnmente detectados fueron VPH-16 seguido de VPH-18 que también se asocian al cáncer de cuello uterino. Nosotros encontramos la expresión de p16 de manera focal en las células neoplásicas del CCE, Sin embargo, se sabe que la detección del VPH en mucosa oral normal sugiere que no todas las infecciones por VPH predisponen a la transformación maligna.⁴⁹

Nuestro caso se trató de un paciente de sexo masculino de 75 años de edad cuyo tumor se localizaba en el paladar y en la zona retromolar, Anaya Saavedra y cols. Reportan en su estudio que el sexo masculino es mayormente afectado en el 53.2% de los casos y la localización en el paladar se menciona en el 11.3%⁴³. Por otro lado, Meza García y cols. Reporta que la incidencia del CCE en el sexo masculino es del 67.3% con una frecuencia en el paladar del 12.2% y en la zona retromolar en un 8.2%.^{13, 49}

Goran- Hansson y cols. A su vez mencionan que el tipo de VPH identificado con mayor frecuencia en el CCE es el 16, y se presenta en el 55.6% de los casos, esto es consistente con la mayoría de los informes orales de cáncer. En nuestro caso el subtipo asociado fue el 16, el resultado concuerda con lo que menciona Goran- Hansson y cols.⁴⁹

D'Souza y cols. Mencionan que la infección por VPH oral se adquiere sexualmente y se asocia al cáncer orofaríngeo positivo a VPH-16. Pero no se puede descartar la transmisión a través del contacto directo de boca a boca. Sin embargo, al evaluar si la exposición combinada de VPH, el tabaco y el



alcohol aumentaban las probabilidades de desarrollar cáncer en orofaringe, no obtuvieron evidencia de sinergia. Aún no está claro si estos factores actúen combinadamente. Se necesitan más estudios en esta área.⁵³ Por otra parte el tabaco y el alcohol no actúan como cofactores en la carcinogénesis mediada por el VPH en la orofaringe.⁵³

Algunos estudios refieren que el CCE con patrón papilar se relaciona con el VPH. Podemos mencionar los estudios realizados por Mehrad M. y cols. Sobre el CCE papilar en cabeza y cuello, el VPH fue detectado en la mayoría de los CCE con este patrón histológico y que se localizan en orofaringe y cavidad oral. De los 48 casos estudiados de CCE papilar, 47.9% expresaron VPH de alto riesgo y la mayoría del VPH fue positivo para p16. En cavidad oral el 14.3% fueron positivos para p16 y el 71.4% positivo para p53.⁴⁵ La sobreexpresión de p16 fue más alta en tumores orofaríngeos que en cavidad oral. Por lo que se ha propuesto que el CCE papilar en cavidad oral se asocie con VPH que el CCE convencional. Sin embargo, el hecho que el VPH esté presente en el CCE papilar, sugiere que este surge de *novó* en la mayoría de los casos en lugar de progresar a partir de alguna condición papilomatosa.⁵²

En el 2008 Lim C. y cols. Reportaron un caso de Cistoadenoma papilar en paciente masculino, localizado en paladar y con características similares a nuestro caso.⁴⁰ En el 2013 Girotra C. y cols. Reportan un caso de Cistoadenoma mucinoso en paladar duro en un paciente femenino.⁴⁵

En un estudio retrospectivo de 11 casos con cistoadenoma papilar reportados por Tjioe K. y cols. un paciente reporto nódulo intraoral con historial de carcinoma de células escamosas. Es el único dato que tenemos de asociación con CCE y cistoadenoma.³³



Las lesiones sincrónicas se definen como segundas neoplasias al mismo tiempo o dentro de un periodo de 6 meses. Después de este tiempo se consideran neoplasias metacrónicas. La frecuencia de desarrollo de carcinomas sincrónicos y metacrónicos en cabeza y cuello oscila entre el 8% y el 21%. Y la incidencia en cavidad oral es del 1.4%.^{54,55}

Bedi GC y Slaughter y cols. Mencionan que la frecuencia de segundos tumores se debe a la extensión por continuidad de la micrometástasis portadora de células malignas o premalignas al epitelio vecino.¹⁹

Otras teorías sugieren que los múltiples carcinomas primarios en la cavidad oral se desarrollan de forma independiente en un área de epitelio previamente acondicionada por la exposición prolongada a los agentes cancerígenos (teoría de cancerización de campo).¹⁹ Los estudios moleculares recientes respaldan la teoría alternativa del origen clonal común.⁵⁴

Hasta la fecha no existen casos reportados de lesiones sincrónicas similares a nuestro informe. Sin embargo, hay reportes de lesiones sincrónicas de CCE con otras lesiones. Kim T, y cols. En el 2016 reportan un caso de Carcinoma de células fusiformes en lengua y una lesión sincrónica en la glándula tiroideas.⁵⁶

Kumar K. y cols. en el año 2012 reportaron un caso de CCE sincrónico compuesto predominantemente de células claras, localizado en la encía y mucosa alveolar en la zona de los dientes anterosuperiores y en una zona desdentada en la zona posteroinferior.⁵⁴ Alrededor del 90% de los pacientes con CCE sincrónicos tiene más de 40 años de edad como nuestro caso. Los sitios más comunes de aparición de CCE sincrónicos en el 33.3% de los casos es la lengua, seguido de la mucosa bucal en el 26.7%. Nuestro



paciente presentaba en la zona retromolar y paladar, lo que sería un sitio raro de afectación. ⁵⁴

Hsu y cols. Informaron la supervivencia a 3 años del 50% en pacientes con tumores primarios de la lengua y con la presencia de una segunda malignidad.⁵⁵

Blythe J, y cols. Describen un caso de una mujer de 77 años de edad con presencia de 5 CCE incluyendo labio, lengua y tuberosidad maxilar. En casos de cánceres múltiples, estos tienen un mal pronóstico. ⁵⁵

Finalmente Liu F, y cols en un estudio realizado entre el 2002 y el 2008 de los 754 pacientes que presentaban CCE solo el 5.2% de ellos presentaron segundas malignidades sincrónicas. ²⁸ Nosotros informamos una neoplasia benigna sincrónica con una maligna.



VIII. CONCLUSIONES

- Es necesario la implementación de un método de diagnóstico eficaz y de bajo costo que ayude al odontólogo a determinar de manera temprana lesiones potencialmente malignas para posteriormente remitir a los pacientes con un especialista.
- Los tumores sincrónicos son poco frecuentes en Cabeza y cuello, el caso que informamos de CCE a pesar de tener un patrón histológico papilar y el cistoadenoma papilar sincrónico, no consideramos este asociado a la presencia de VPH.
- A pesar de todos los estudios que se han realizado para determinar la presencia de VPH en CCE en cabeza y cuello aún no se tiene bien establecido cuál es su papel en la cavidad oral.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuentes Santoyo R, Lara Galindo S. Corpus anatomía humana general. Vol 2. México: Trillas; 1997.
2. Ross M, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. 992p.
3. Gómez de Ferraris M, Campos Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3a ed. México: Editorial Panamericana; 2009.
4. Norton N. Netter. Anatomía de cabeza y cuello para odontólogos. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2007.
5. Genesser F, Almeida J. Histología. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2003
6. Herrera P, Barrientos T, Fuentes R, Alva M. Anatomía Integral. México: Editorial Trillas; 2008.
7. Saavedra J, Domínguez A. Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular. 2ª ed. México: McGraw-Hill; 2014.
8. Sobotta. Histología. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
9. Boya. Atlas de histología y organografía microscópica. 2ª ed. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana; 2004. 448p.
10. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017.
11. Gaitán CL, Peniche BA, Quezada RD. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Jan; 16(1).
12. Sun J, Gao Q, Fan VT. Multifocal cutaneous metastases from squamous cell carcinoma of hard palate. International Journal Oral Maxillofacial surgery. 2012; 41: 807-809.



13. Meza G, Muñoz I, Páez V, Cruz L, Aldape B. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años. Revista Avances en Odontoestomatología. 2009; 25(1).
14. Neville B, Damm D, Chi A, Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4a ed. Saint Louis: Elsevier; 2016.
15. Güneri P, Epstein JB. Late diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. Rev Oral Oncology. 2015;(50) 1131-1136
16. Carrillo JR, Nacif ES, Gil MG, Rodríguez MR. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial. 2011;7 (3):104-108.
17. Arriagada O, Venegas B, Cantín M, Zavando D, Manterola C, Suazo I. Rol de las características clínicas e histológicas como factores pronósticos para la sobrevida en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. Rev Chilena de Cirugía. Oct 2010; 62(5): 441-448
18. Cantín L, Suazo GI, Venegas RB, Zavando MD. Carcinoma de células escamosas de labio inferior: Asociación entre el grado de angiogénesis, graduación histológica y frente de invasión tumoral. Int. J. Morphol. 2008; 26(1):77-82.
19. Sereno MM, Espinosa AE, Castelo FB, González BM. Biología molecular de los cánceres de cabeza y cuello. Rev Oncol. 2003; 5(9): 500-510
20. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. Cancerología. 2007; 2:9-17.
21. Maund I., Jefferies S. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and upper oesophagus. Medicine. 2015; 43(4), pp. 197-201.
22. Chairez AP, Vega MM, García CA, Maya GI, Cuevas GJ. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y



- Actualización de la Literatura. Int. J. Odontostomat. 2015; 9(2): 233-238.
23. González GA, González PD, Vera GD. Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de lengua. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista Odontológica Mexicana. 2016; 20(1): 39-43.
24. Luciano-Muscio R, Oviedo JM. Virus del papiloma humano y cáncer bucal. Acta Odontológica Venezolana. 2013; 51(1). Consultado el 23/10/17. <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/1/art-26/>
25. Beltran J. Revista CENIC Ciencias Biológicas. [Online].;2014 [cited 2017. Available from: <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/aspectos-generales-sobre-la-estructura-y-funci%C3%B3n-de-las-prote%C3%ADnas-codificadas-por-el-virus>
26. Mallen-St Clair J, et al. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2016; 141-150.
27. Salvatierra C, Salinas R, Hidalgo R, Sanchez A. Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interleucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral. Rev Avances en Odontología. 2017; 33(2) 67-75
28. Liu F, Liao C, Yen T, et al. Synchronous malignancies in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38:1020-1028.
29. Thompson LDR. Squamous cell carcinoma variants of the head and neck. Rev Current Diagnostic Pathology. 2003; 9, 384-396
30. Liuzzi J, Estanga N, Núñez C, Pacheco C, Gardie J. Factores pronósticos en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. Rev Venez Oncol. 2007; 19(2): 129-134.



31. Anneroth G, Hansen L. A methodologic study of histologic classification and gradin of malignancy in oral squamous cell carcinoma. Department of oral pathology. 1983.
32. Adorno D, Maturana A, Farias M, Franco ME, Iriarte M, Sáenz R, et al. Carcinoma verrucoso oral: reporte de un caso clínico y revisión de 20 casos del Instituto de Referencia en Patología Oral (IREPO), Chile. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral. 2010; 3(3): 132-135.
33. Tjioe K, De Lima H, Thompson L, Lara V, Damante J, Oliveira-Santos C. Papillary Cystadenoma of minor salivary glands: report of 11 cases and review of the English literature. Head and Neck Pathol. 2014. DOI 10.1007/s12105-014-0602-0
34. Albornoz Lopez del Castillo CM, Rivero Pérez O, Bastian Manso L. Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. Archivo Médico de Camagüey [revista en Internet]. 2014 [citado 2017 Oct 5];14(5):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2122>
35. Diniz M, Garcia A, Crespo A, Martins J, Gándara J. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. Med Oral. 2004; 9(3): 55-61.
36. De castro ME, Figueiredo R, Berini L, Gay C. Cistoadenoma de glándulas salivales menores. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Avances en Odontoestomatología. 2011; 27(3): 129-136.
37. Wu WJ, Huang MW, Gao Y, Zhang JG. Cystoadenoma of minor salivary gland with cervical metastasis: benign or malignant. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2017; Doi:10.1016/j.joms.2017.07.151
38. Onda T. et.al. A case of cystadenoma arising in the upper lip. Bull Tokio Dent Coll. 2015; 56(1): 49-55.
39. Stathopoulos P, Gagari E. Papillary cystadenoma of the lower lip exhibiting ciliated pseudostratified columnar epithelium: report of a



- bizarre case and review of the literature. *Oral Maxillofacial Surgery*. 2012; 17: 161-164.
40. Cathy S. et al. Papillary cystadenoma of a minor salivary gland: report of a case involving cytological analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2008; 105(1): 28-33. doi:10.1016/j.tripleo.2007.07.019
41. Nunes J, Conceição A, Almeida V, Araújo C, Ferreira V. Cystadenoma: a rare tumor originated in minor salivary gland. *J Brasil Patol Med Lab*. 2008; 44(3): 205-208.
42. Mejía C, Duran M, Gómez E, Quezada D, Gaitan L. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 1(17) 183-189.
43. Myers E. Ferris R. *Salivary gland disorders*. Berlin: Springer; 2011.
44. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. *Contemporary oral and maxillofacial pathology*. 1997. St. Louis: Mosby.
45. Girotra C, Padhye M, Mahajan P, Nair A. A rare case report of mucinous cystadenoma with immunohistochemical analysis and review of literature. *J. Maxillofacial. Oral Surg*. 2014;
46. Guccion J, Redman R, Calhoun N, Saini N. Papillary cystadenoma of the palate: a case report and ultrastructural study. *J Oral Maxillofacial Surg*. 1997; 55:759-764.
47. Fierro T, Silva R, Cruz B, Aldape B. Auxiliares de diagnóstico para alteraciones de glándulas salivales. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal*. 2010; 6(3): 88-94.
48. Khandekar SP, Bagdey PS, Tiwari RR. Oral cancer and some epidemiological factors: a hospital based study. *Indian J Community Med*. 2006;31(3):157–159.
49. Anaya-Saavedra G, Ramirez A, Irigoyen C, Garcia C, Guido J, Méndez M, Garcia C. High association of human papillomavirus infection with



oral cancer: a case- control study. Archives of Medical Research. 2008; 38: 189-197.

50. Prabhu A, Obi Kenneth O, Rubenstein Joel H. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109: 822e7.
51. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau j. Do high-risk papillomaviruses cause oral cavity squamous cell. Rev Oral Oncology. Nov 2015;229-236
52. Mehrad M, Carpenter D, Chernock R, Hongwei W et al. Papillary Squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. Am J Surg Pathol. 2013; 37(9): 1349-1356. doi:10.1097/PAS.0b013e318290427d.
53. D´Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. The New England Journal of Medicine. 2007; 356: 1944-1956.
54. Kumar K, Shetty D, Wadhwan V, Gupta P. Synchronous oral squamous cell carcinomas with unusual histopathological feature. 2012; 16(3):420-424.
55. Blythe J, Brennan P. Multiple simultaneous primary oral squamous cell carcinomas: a previously unreported presentation. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015; 53:652-654.
56. Kim T, Kim C. Spindle cell carcinoma of the tongue combined with double primary cancer of the thyroid gland: a case report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016; 42(4): 221-226.



X. ANEXOS

Anexo 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA OSEA O DE PARTES BLANDAS

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento al que va a ser sometido y las complicaciones más frecuentes que ocurren. Este documento intenta explicarle todas estas cuestiones; léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá que firmar, usted o su representante legal, familiar o persona vinculada de hecho, el Consentimiento informado para que podamos realizarle dicho procedimiento/tratamiento.

PACIENTE:

Yo de años de edad, con Historia clínica n° con domicilio en

REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO

Yo: de años de edad, con domicilio en en calidad de del paciente (Representante legal, familiar o persona vinculada)

DECLARO:

Que el Dr/la Dra

Me han explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a realizar el procedimiento/tratamiento quirúrgico de biopsia ósea o de partes blandas y he leído esta información que me ha entregado

PREOPERATORIO:

1. Antes de la cirugía será necesario realizarle algunas pruebas diagnósticas, como analítica, radiografías o electrocardiograma. También le indicaremos desde que hora debe permanecer en ayunas.
2. El propósito principal de la intervención consiste en el estudio anatomopatológico, inmunohistoquímico, bacteriológico y/o citogenético de la lesión.
3. La intervención puede precisar anestesia
4. La intervención consiste en la obtención de una muestra, parcial o global, de la lesión, bien mediante punción, o practicando una incisión.



Anexo 2

Ciudad de México a 29 de agosto del 2017

DR. Javier Portilla Robertson
Coordinador del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial.

Presente:

El motivo de mi carta es para expresarle mi interés para acceder al archivo del laboratorio de Patología y Medicina Bucal, y así, buscar el expediente con un PB 214-17 es por eso que solicito hacer uso de 3 laminillas silanizadas para realizar el estudio inmunohistoquímico. Esto sin el afán de hacer mal uso de la información que se me proporcione.

Esto es de gran importancia para terminar mis estudios de investigación, en el Seminario de Titulación "Patología Bucal"

Le agradezco su tiempo y las molestias que pudiera ocasionarle.

Atentamente:

Brenda Yazmin Reyes Suaste

Con copia para: Esp. Roberto Onner Cruz Tapia (Tutor).



ANEXO DE ABREVIATURAS

- **CCE:** Carcinoma de células escamosas
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **DEPeI:** División de Estudios de Posgrado e Investigación
- **FO:** Facultad de Odontología
- **UNAM:** Universidad Nacional Autónoma de México
- **BAAF:** biopsia por aspiración con aguja fina
- **TAC:** Tomografía axial computarizada
- **HyE:** Hematoxilina y eosina
- **VPH:** Virus de papiloma humano
- **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ARN:** Ácido ribonucleico