

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA
PLATA.
FACULTAD DE ODONTOLOGIA.

TITULO:

"EPIDEMIOLOGIA RETROSPECTIVA Y
ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS
MÚLTIPLES DEL CARCINOMA
ESPINOCELULAR DE LA MUCOSA BUCAL
CON ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE
BIOPSIAS".

ASIGNATURA DE PATOLOGIA Y CLINICA
ESTOMATOLOGICA DE LA F.O.U.N.L.P."

**ASPIRANTE A TITULO DE DOCTORADO EN
ODONTOLOGIA:**

ODONTOLOGA JUDITH ETHEL BAUDO

MADRINA:

PROF. DRA. ZULEMA JUANA CASARIEGO

AÑO 1999

AGRADECIMIENTOS

◆ A mi familia:

Francisco, Haydeé, Susana y Jorgelina.

◆ A mis amigos, en especial:

Alejandro E. Pérez

◆ A los siguientes profesionales:

Prof. Dra. Susana B. Micinquevich.

Prof. Dr. Carlos A. Bencini.

Dra. Silvia Bonicatto.

Prof. Dr. Julio Fernández.

Dra. Inmunopatóloga Teresa Pombo.

Dra. Norma Sobel.

ÍNDICE

I. INTRODUCCION.

1

II. OBJETIVO GENERAL.

3

III. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

4

IV. MARCO TEORICO.

5

V. MATERIAL Y METODO.

154 - 181

VI. RESULTADOS EPIDEMIOLOGICOS.

155

VII. RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS.

183

VIII. DISCUSION.

228

IX. CONCLUSIONES.

237

X. BIBLIOGRAFIA.

240

MARCO TEORICO

Análisis de:

1. Características epidemiológicas del carcinoma espinocelular de la mucosa bucal. 5 - 20

1.1 Epidemiología: años - tablas - figuras - gráficos y distribución poblacional.

2. Características clínicas. 20 - 28

2.1 Evolución proliferativa.

2.2 Mecanismos de acción.

2.3 Neoplasias Múltiples.

3. Factores condicionantes y predisponentes. 30 - 43

3.1 Tabaco.

3.2 Alcohol.

3.3 Dieta.

3.4 Estado de las piezas dentarias.

3.5 Lesiones y Estados Precancerosos.

4. Actualización de los conocimientos científicos sobre la Etiología. 56 -81

4.1 Biología Molecular: Factores de crecimiento.

4.2 Citoqueratinas.

4.3 Factor de Necrosis Tumoral(TNF)

4.4 Virus Oncogénicos.

4.5 Moléculas de adhesión.

4.6 Antioncogenes.

4.7 Teoría Genética.

5. Análisis de elemento de juicio para la clasificación y técnicas de Diagnóstico. 87 - 92

5.1 Características clínicas generales y por zonas.

5.2 TNM.

6. Técnicas de diagnóstico. 118 - 139

6.1 Citología.

- 6.2 Biopsia.
- 6.3 Trombomodulin.
- 6.4 Histología.
- 6.5 Inmunocitoquímica.
- 6.6 Diagnóstico molecular.
- 6.7 Citología de flujo.
- 6.8 Marcadores tumorales.
- 6.9 Diagnóstico por imágenes.
- 7. Metástasis. 141 - 143**
- 8. Pronóstico. 144 - 147**
- 9. Tratamiento. 148 - 153**

MATERIAL Y METODO 154 y 181

RESULTADOS

Epidemiológicos. 155 -182

Histopatológicos. 183 - 227

DISCUSION. 228 - 236

CONCLUSIONES. 237 - 239

BIBLIOGRAFIA. 240 – 291

INTRODUCCIÓN

A través de más de casi 20 años de ejercer la docencia de Patología Bucal y la práctica de la profesión, he visto la necesidad que existe de interesar a los estudiantes y a muchos colegas en el estudio y observación de la mucosa bucal. Pareciera ser que es un común denominador el estrechar el campo visual a los arcos dentarios, a interesarse únicamente por todo lo que significa "dientes".

La estomatología es un campo apasionante de estudio. Existe una enorme literatura sobre la Patología oral y nombres como los de: Ackerman, Ahlbome, Bernier, Cawson. Clínicamente Bánòczy, Kramer, Lucas, O'Brien y muchos otros, quienes se han ocupado en forma intensiva de establecer las bases para un diagnóstico correcto del cáncer bucal, especialmente de los carcinomas.

El conocimiento de las llamadas lesiones precancerosas abrió el campo de nuestros conceptos procurándonos el "alerta" indispensable para el diagnóstico precoz. El Profesor Dr. Jens J. Pindborg fue quien le dio trascendencia y profundizó los estudios epidemiológicos y las bases anatomopatológicas del carcinoma bucal. Asesor de la Organización Mundial de la Salud, colaboró en estudios epidemiológicos desde 1963, y en el análisis de la leucoplasia oral (1971), la fibrosis submucosa como condición precancerosa (1972), cáncer oral y precancer como enfermedad de la edad (1978), sobre la acción del tabaco en la incidencia del cáncer oral (1971). En la población danesa, así como en sus recorridas por el mundo

asiático realizó estudios epidemiológicos sobre leucoplasia en 10.000 personas en Lucknow, India. Sobre la incidencia del cáncer oral entre 30.000 habitantes de villas, también en la India con un seguimiento de 7 años de lesiones precancerosas (1975).

Sus cursos y seminarios en la República Argentina, a los cuales tuve la suerte de asistir, han significado una verdadera enseñanza inolvidable en este tema.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) o (Who - World - Health - Organization) ha venido estableciendo parámetros de estudio histológico y clasificaciones de las lesiones de los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal así como también sobre las enfermedades precancerosas y carcinoma oral. Ha efectuado distintas revisiones con el fin de implicar los conceptos para los patólogos de todas las naciones.

El cáncer de la cavidad bucal es una rama del estudio de tumores.

El punto de partida del carcinoma de la cavidad bucal es el epitelio de la mucosa oral.

Los cambios inocentes, una hiperplasia, una inflamación, o una verdadera lesión precancerosa, que puede llevar a la manifestación de un carcinoma, sólo puede diagnosticarse fehacientemente por el ojo abnegado del patólogo una vez realizada la biopsia. Pero la observación primera y la duda debe realizarla el clínico.

El carcinoma invasivo puede permanecer un tiempo largo, prolongado, bajo cambios macroscópicos inespecíficos disimulados. Sólo el uso de la biopsia por el odontólogo podrá desenmascarar a ese enemigo.

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Actualizar los aspectos epidemiológicos, clínicos, condicionantes, etiológicos, y de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del carcinoma a células escamosas de la mucosa bucal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Realizar un estudio epidemiológico retrospectivo mundial, nacional y local del carcinoma a células escamosas de la mucosa bucal.
- ❖ Describir los aspectos clínicos.
- ❖ Enumerar los factores predisponentes y que condicionan su aparición.
- ❖ Analizar las últimas teorías en relación a su etiología.
- ❖ Actualizar los conocimientos de Biología Molecular referente al tema.
- ❖ Describir los distintos medios de diagnóstico.
- ❖ Valorar el pronóstico y el tratamiento.
- ❖ Indagar sobre los rasgos epidemiológicos locales, en nuestra área de influencia.
- ❖ Realizar estudios histológicos de 51 carcinomas espinocelulares de la mucosa bucal recepcionados, entre los años 1976 y 1997, en el laboratorio de Patología Quirúrgica de la Asignatura de Patología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata.
- ❖ Analizar los protocolos de los mismos.
- ❖ Análisis estadístico.
- ❖ Sacar conclusiones válidas.

MARCO TEÓRICO

1. Análisis de las características epidemiológicas del carcinoma espinocelular de la mucosa bucal.

1.1 Estudios epidemiológicos

El carcinoma espinocelular es el tumor maligno más frecuente de la mucosa bucal, representa el 90 % de todos los tumores malignos orales.

El conocimiento de sus características clínicas, anatomopatológicas y evolutivas permitiría el diagnóstico precoz, aumentando el índice de curación.

Es interesante observar los datos epidemiológicos en décadas sucesivas con el objeto de determinar la variación de los índices de incidencia y prevalencia en las distintas poblaciones durante el tiempo.

Década del 60 al 70:

Dorn y Cutler comprobaron que el carcinoma de la cavidad oral representaba el 6.2% en hombres y 1.9% en mujeres en EE.UU. En el sudeste de este país la frecuencia del cáncer de labio en hombres y de cáncer intraoral en la mujer era considerablemente superior. (Tabla N° 1)

PAÍS	HOMBRES	MUJERES
EE.UU.	6.2	1.9
Finlandia	5.7	2.1
Noruega	5	1.5
Dinamarca	4	1.2
Alemania del este	3.2	1

Tabla N° 1. 1963. Recopilado de los datos citados por Pindborg J J: "Ethnic and environmental aspects of oral cancer". Progr 3: 70 – 74, 1963 por Pindborg J J: "Studies in oral cancer epidemiology". J Dent Res 42: 348 – 353, 1963.

Los índices de frecuencia eran elevados en la India y Sudeste Asiático. Paymaster indicó que el carcinoma de la boca y región orofaríngea suponía 34.9% de todos los carcinomas de la India.

Pindborg comprobó una incidencia todavía más elevada en la misma zona, según la cual el cáncer oral representaba incluso el 47% de todos los cánceres en algunos países.

Para Ackerman y del Regato el carcinoma de labio suponía el 25% al 30% de todos los cánceres de la boca, el 95% afectaban al labio inferior. ¹⁾

Para el carcinoma de lengua la incidencia era ligeramente inferior al del labio, superando o igualando a los de las demás localizaciones (Tiecke y Bernier)

El piso de la boca era una de las principales localizaciones de los carcinomas. Para Sandler ⁽¹⁾ era más frecuente que el carcinoma primitivo de cualquier otra localización oral.

Correa y col.⁽¹⁾ señalaron que era la segunda localización preferente del carcinoma oral.

La localización en encía y mucosa alveolar era extremadamente importante aunque menos frecuente que en labio y lengua.

El carcinoma de la mucosa yugal en algunas regiones, donde se mascaba betel, era muy frecuente. Mientras que en paladar duro y blando era considerado relativamente infrecuente en EE.UU. En la India (Paymaster) y América del Sur (Quigley y cols.) lo asociaban con el hábito de fumar al revés. (2)

Década del 70 al 80:

Pindborg J J, describía la epidemiología del carcinoma espinocelular de la mucosa bucal con una frecuencia de 25% a 30% en el labio de los caucásicos.

La figura 1 ilustra la incidencia anual de cáncer de labio en hombres de diversos países. Las tasas de incidencia más altas ocurrieron en Terranova (Canadá), Malta y Utah (EE.UU.). Dentro del Canadá, Terranova tenía una tasa de incidencia anual media mucho más alta que la del país en general (Spitzer y col., 1975).⁽³⁾

Era sorprendente y desconcertante que existieran diferencias tan grandes dentro de un mismo país. Revestía interés que en las provincias donde la incidencia masculina de cáncer de labio era muy grande, la de Cáncer intrabucal era la más baja (Anderson y Lewis, 1970).⁽⁴⁾

El cáncer de labio también presentaba algunas variaciones interesantes dentro de EE.UU. (Szapak y col., 1977)⁽⁵⁾ porque en Dallas - Fort Worth la incidencia anual de cáncer de labio por 100.000 habitantes (11,5) era dos veces mayor que en el área geográfica que le sigue en segundo puesto (6 en Iowa) y más o menos el triple que en todas las demás regiones.

En Israel, los judíos nacidos en Europa o América tenían mayores probabilidades de adquirir cáncer de labio que los nacidos en Israel, Asia o África (Pindborg, 1978). Este

fenómeno se atribuyó a que estas personas de piel clara provenientes de países occidentales, pasaron a un clima soleado y adoptaron ocupaciones al aire libre, mientras que los judíos orientales tienen una piel bastante oscura y, por ende, son más resistentes al cáncer de labio (Ratzkowski y col., 1966).⁽⁶⁾

De la figura 1 se desprende que en los países cuya población era de piel más oscura, las tasas de incidencia de cáncer de labio eran bajas: por ejemplo, las diferencia entre negros y blancos en California y entre grupos demográficos de África, Asia y Australia.

El cáncer de labio ocurría con preferencia en hombres de edad avanzada. En los caucásicos, 9 de cada 10 pacientes con cáncer tenían por lo menos 45 años y la mitad 65 años o más (Anderson, 1971).⁽⁷⁾

La figura 2 muestra la incidencia del cáncer del labio de acuerdo con la edad en hombres de Terranova, Canadá.

Existía un pronunciado aumento de la incidencia a medida que avanzaba la edad. La relación masculina: femenina variaba de 10 a 20:1.

Figura 1: Tasas anuales estandarizadas por la edad (población mundial) por 100.000, para el cáncer de labio en hombres en algunos países de los cinco continentes. (Resumido de Waterhouse y col., 1976)

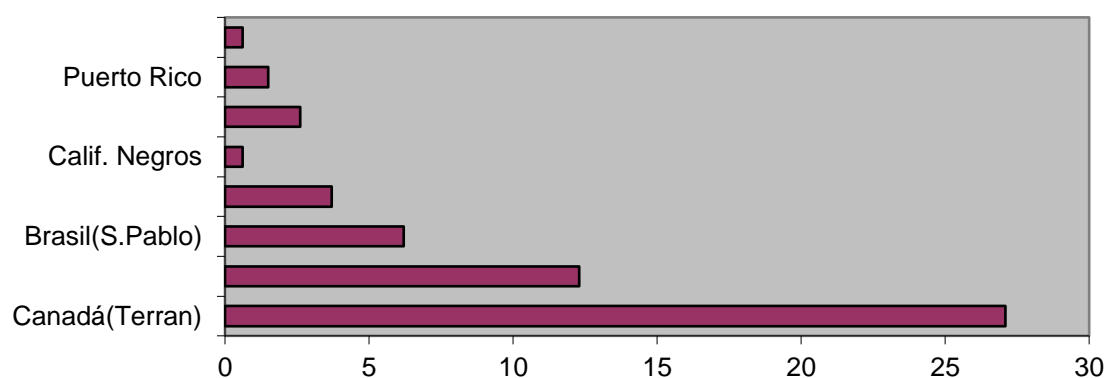


Fig. 1. A : América.

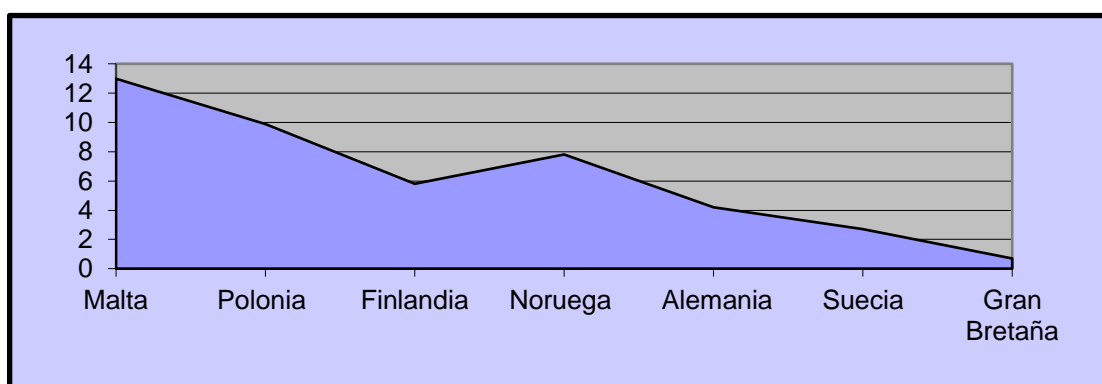


Fig. 1. B: Europa.

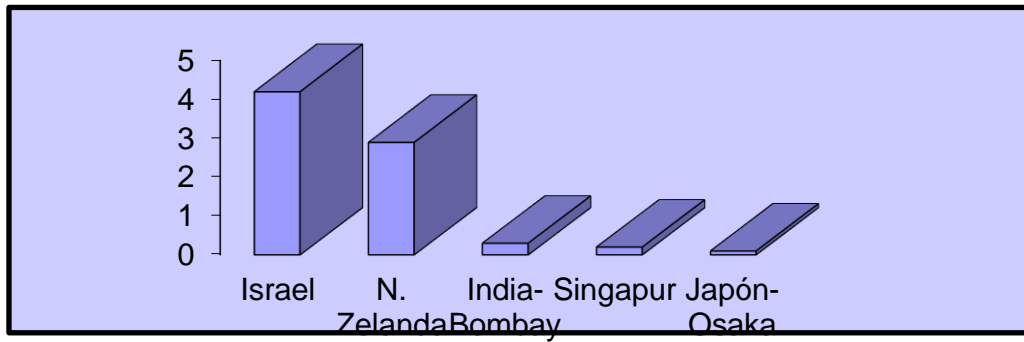


Fig. 1. C: Asia y Australia.

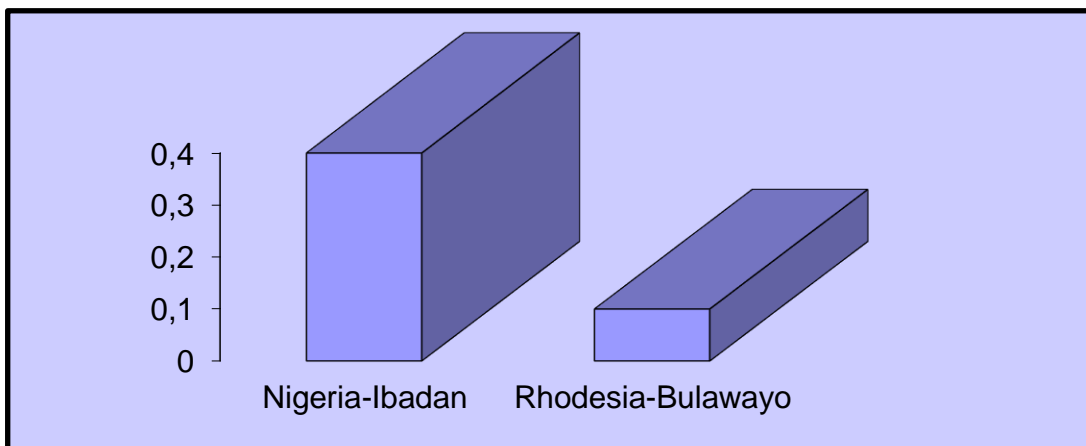
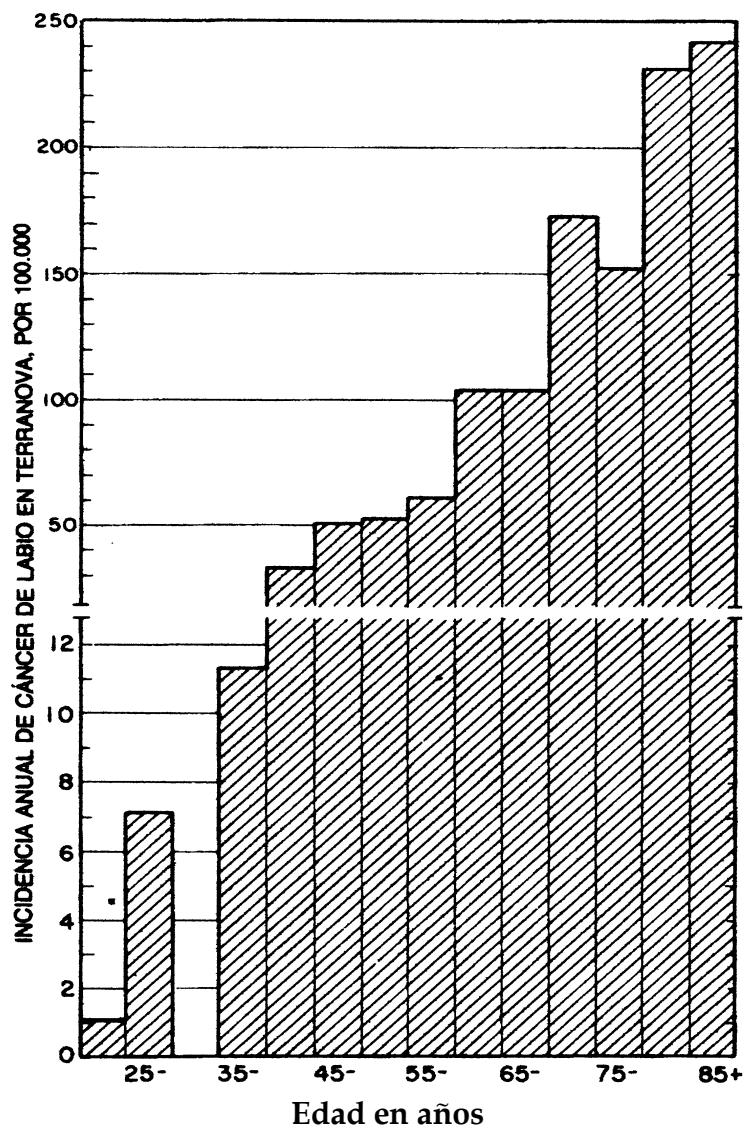


Fig. 1. D: África.

Figura 2: Tasa de incidencia bruta, específicas para edades, por 100.000 para cáncer de labio en hombres de Terranova, Canadá. (Resumido de Waterhouse y col., 1976).



La incidencia del cáncer de lengua arrojaba considerables variaciones en diversos países. (Fig. 3). Las tasas más altas ocurrían en la India (Bombay)⁽⁸⁾, Puerto Rico y Brasil (Sao Paulo). Es interesante comparar la figura 3 con la figura 1, en algunos países existía una relación inversa entre las incidencias de cáncer de labio y de lengua (Canadá, India y Malta); mientras que entre los europeos el cáncer de la parte anterior de la lengua era más frecuente que el de la base de este órgano, en ciertas parte de la India sucedía a la inversa (Patel y Dave, 1976).

El cáncer de lengua afectaba más a los hombres que a las mujeres, aunque esta tendencia era menos pronunciada en los países escandinavos y en Inglaterra y Gales ⁽⁹⁾ que en otros.

En EE.UU la relación masculina: femenina disminuyó con rapidez y sin interrupción desde 3,9: 1 en 1940- 49 hasta 2,2: 1 en 1965- 69 (Axtell y col., 1972).⁽¹⁰⁾

En Inglaterra (Manchester)⁽¹¹⁾ descendió desde 7,8: 1 en 1932- 39 hasta 1,7: 1 en 1960- 69 (Easson y Palmer, 1976).⁽¹²⁾

La incidencia del cáncer de lengua culminaba en la sexta a octava década de la vida. Los cánceres de lengua en menores de 20 años eran muy raros, pero se mencionaron algunos (Goyanes⁽¹³⁾ y Frazell⁽¹⁴⁾, 1971; Byers⁽¹⁵⁾, 1975; Patel y Dave⁽¹⁶⁾, 1976). Se coincidía en que, estos tumores, en

Figura 3: Tasas anuales estandarizadas para la edad (población mundial) para el cáncer de lengua en hombres de países de cinco continentes. (Resumido de Waterhouse y col., 1976).

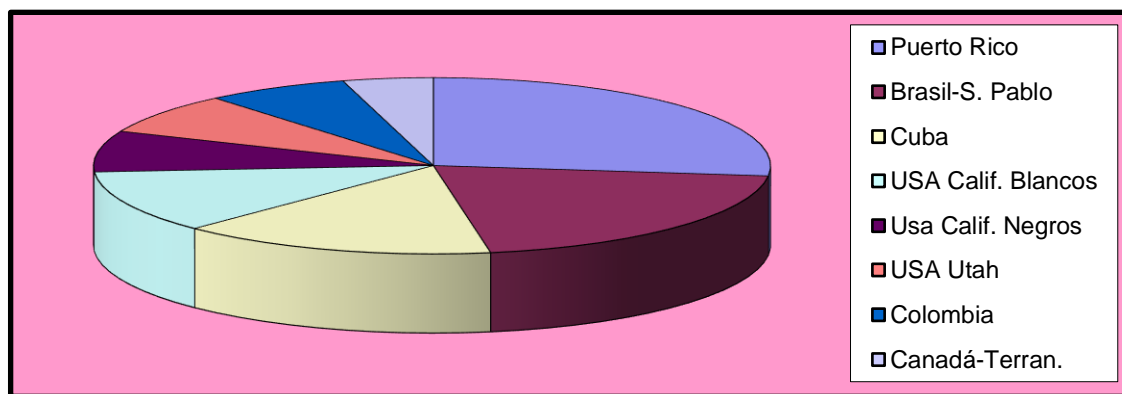


Fig. 3. A: América.

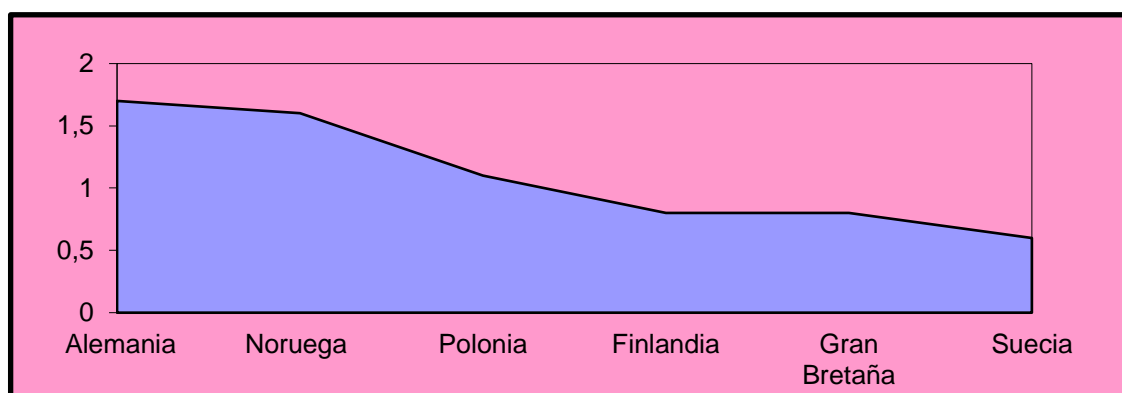


Fig. 3. B: Europa

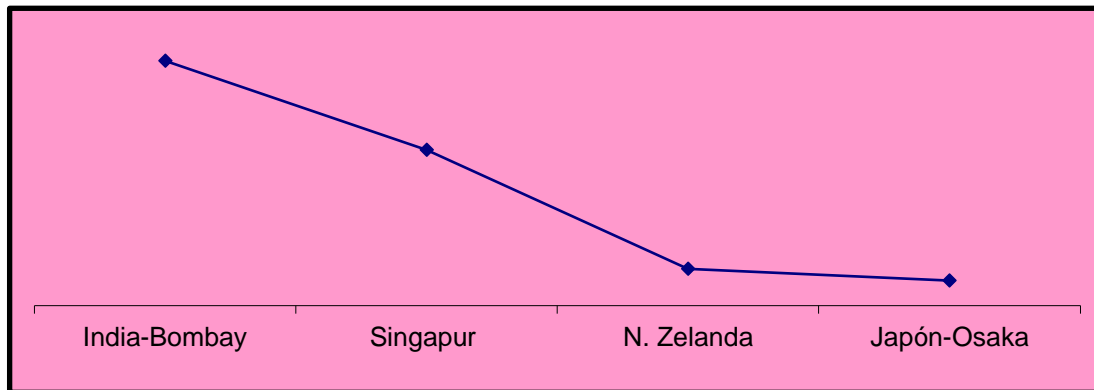


Fig. 3. C: Asia y Australia.

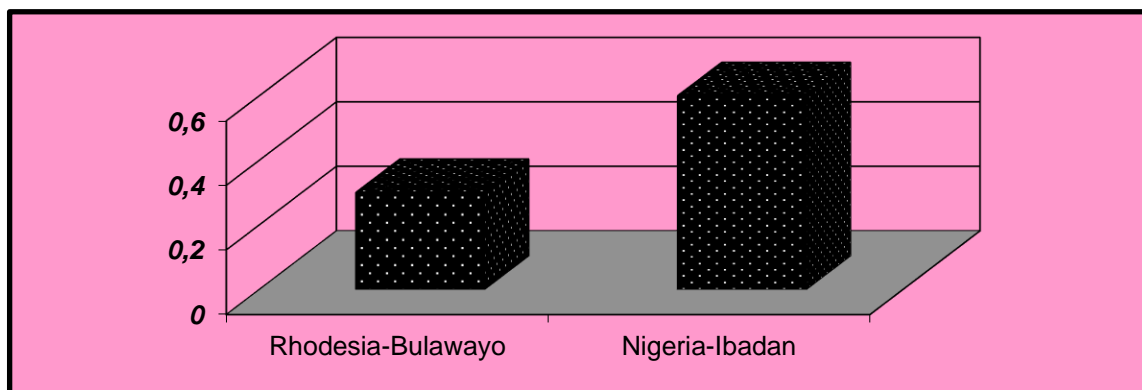


Fig. 3. D: África

pacientes tan jóvenes, no se asociaban con los hábitos que se solían ver en pacientes que tenían cáncer de lengua.

Un trabajo del National Cancer Institute⁽¹⁷⁾ demuestra que el 85% de los cánceres bucales diagnosticados entre 1973 y 1984 fueron en orden de frecuencia: lengua, orofaringe, piso de la boca y labio.

Década del 80 al 90:

Silverman, en EE.UU., estudió 595 carcinomas⁽¹⁸⁾ y estableció la frecuencia: lengua, orofaringe, piso de boca, gíngiva, mucosa yugal, labios y paladar duro. (Tabla N°2).

Mashberg y Meyers⁽¹⁹⁾ estudiaron 222 carcinomas Espinocelulares y encontraron 101 (48.8%) en el piso de la boca, 64 (30.9%) en paladar blando, 36 (12.2%) en la lengua, 15 (6.7%) en labio inferior, 3 (1.3%) en la gíngiva alveolar, 2 (0.9%) en mucosa yugal y 1 (0.4%) en paladar duro. (Tabla N° 3).

Década del 90:

En España, el cáncer supuso en 1992 el 24.3% de todas las muertes, con una tasa de mortalidad de 205.6 por 100.000 habitantes.⁽²⁰⁾

Los principales indicadores de mortalidad en España, para el año 1993, se exponen en la tabla 4.

Las primeras causas de muerte por cáncer en este país son el cáncer broncopulmonar en el varón y el cáncer de mama en la mujer con tasas de mortalidad anual por 100.000 habitantes de 60.16% y 21. 61%, respectivamente.⁽²¹⁾

El mayor número de muertes por cáncer entre los varones en la Unión Europea se corresponde con las localizaciones: pulmón, colorrectal, próstata, estómago, vejiga y bocafaringe. Entre las mujeres ocupan los primeros lugares: mama, colorrectal, pulmón, estómago, endometrio, ovario y cervix.⁽²²⁻²³⁾

La mayoría de los cánceres son más frecuentes conforme aumenta la edad, en cuanto al sexo, aparece una mayor mortalidad en los varones, que desaparece al no considerar los cánceres atribuibles al tabaco.⁽²⁴⁾

Localización	Nº	%	M : F	Edad media
Lengua	181	(30)	1 : 4	57
Orofaringe	159	(27)	2 : 2	60
Piso de la boca	137	(23)	1 : 4	60
Gíngiva	51	(8)	1 : 0	60
Mucosa yugal	29	(5)	0 : 5	63
Labio inf.	23	(4)	2 : 3	59
Paladar duro	15	(3)	0 : 9	49
Total	595	(100)	1 : 4	59

Tabla Nº 2. Fuente: J. Dermatol. Allergy 6: 26, 1983.

Localización	Nº	%
Piso de la boca	101	48.8%
Paladar blando	64	30.9%
Lengua	36	12.2%
Labio Inf.	15	6.7%
Gíngiva alveolar	3	1.3%
Mucosa yugal	2	0.9%
Paladar duro	1	0.4%
Total	222	100%

Tabla Nº 3

Localización	Nº de muertes en varones	Edad media de los varones	Nº de muertes en mujeres	Edad media de las mujeres
Orofaringe	1.822	61.6	321	66.7
Estómago	4.048	67.8	2.614	70.7
Colon	3.385	69.0	3.328	70.3
Recto	1.358	68.9	987	69.4
Páncreas	1.726	66.4	1.509	70.5
Pulmón	14.121	66.2	1.453	67.9
Mama			5.902	62.6
Próstata	4.918	73.9		
Vejiga	2.909	70.6	652	73.0

Tabla Nº 4.

En la India ocurren 700.000 nuevos casos de cáncer por año. (Tabla N° 5). Las localizaciones predominantes son la zona de la orofaringe y la gastroesofágica.

En las mujeres es más frecuente el cáncer de cervix uterino (relacionado con infecciones genitales por HPV tipo 16 y 18) y el cáncer de mama.

El tabaco es el factor de riesgo más importante para el cáncer de la orofaringe, sea fumado, mascado o ambos.⁽²⁵⁾

Localización en hombres	%	Localización en mujeres	%
Estómago	5%	Estómago	3%
Laringe	6%	Esófago	5%
Esófago	7%	Respiratorio	5%
Leucemias y Linfomas	9%	Leucemias y Linfomas	7%
Pulmón	11%	Orofaringe	8%
Otros digestivos	13%	Otros digestivos	10%
Genitourinario	14%	Otros	12%
Otros	15%	Genitourinario (NO cervix)	13%
Orofaringe	19%	Cervix	14%
-----	-----	Mama	24%

Tabla N° 5

Según un estudio más actual⁽²⁶⁾ del Centro Nacional de Cáncer, menos del 15% de todos los habitantes de EE.UU. pudieron recordar haber recibido un examen relativo al cáncer bucal, alguna vez. Pese a esta falta de progreso, y con 8.000 muertos anuales por cáncer la profesión debería intensificar su compromiso para detectarlo y prevenirlo. Es prioritario educar a la población a través de programas que señalen la importancia de exámenes anuales para detectar cáncer bucal, especialmente para los que presenten alto riesgo. En un estudio reciente sólo 15% del público de EE.UU. pudo nombrar un signo precoz de cáncer oral.

Con 30.000 casos nuevos de cáncer oral cada año, es evidente la necesidad de un diagnóstico precoz.

Los responsables de la política sanitaria en Estados Unidos han reconocido el impacto del cáncer oral y lo incluyeron como objetivo nacional de salud para el año 2.000.

Un 40% de las personas de 50 o más años deberán haber sido examinados por un prestador de atención primaria, para su detección, en el año anterior.⁽²⁶⁾

Actualidad:

La incidencia media del cáncer bucal en los países occidentales es de 3 a 4 casos por cada 100.000 personas por año. El 25 % se desarrolla en personas menores de 50 años, el 50 % se presenta entre los 50 y 65 años, y el 25 % restante en mayores de 65 años. Esta enfermedad es 2 o 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres.

La tasa de mortalidad es de 3.8 casos por cada 100.000 personas por año.⁽²⁷⁾

2. Análisis de las características clínicas.

2.1 Evolución proliferativa

El cáncer como enfermedad se caracteriza por su evolución proliferativa que se inicia en la transformación de una o más células y concluye con la curación o muerte del paciente.⁽²⁸⁾

Las células cancerosas poseen las biomoléculas necesarias para la supervivencia, proliferación, diferenciación y expresión de muchas funciones específicas.

La incapacidad para regularlas produce una alteración fenotípica y la transformación maligna.

La capacidad de proliferación celular (*que ocurre incluso en ausencia de factores de crecimiento, con desarrollo incoordinado respecto a las necesidades fisiológicas del organismo*), la diferenciación (*la anaplasia*) y la organización cromosómica y genética están especialmente alteradas.⁽²⁹⁾

Desde la aceptación de la frase acuñada por VIRCHOW "*toda célula proviene de una célula*", se admite que el cáncer es una enfermedad celular. Este punto de vista impregna su diagnóstico y tratamiento, en especial la quimioterapia, cuyo objetivo es la destrucción de la célula.

Pero la biología moderna está develando las bases moleculares de la transformación cancerosa, al descubrir alteraciones de los genes y su expresión, del RNA mensajero y las proteínas celulares. Estos conocimientos están cambiando profundamente la Oncología.⁽²⁸⁾

La velocidad de crecimiento del tumor: Depende de la fracción de crecimiento y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida de células.⁽³⁰⁻³¹⁾

La frecuencia de mitosis en una neoplasia: Es, en el mejor de los casos, una grosera aproximación a su velocidad de crecimiento. Si el tiempo del ciclo celular es largo, como ocurre en algunos tumores, en un determinado momento se podrán ver muchas más mitosis, pero el que éstos crezcan rápidamente o no depende de otros factores, como son la fracción de crecimiento y la velocidad de pérdida de células.⁽³⁰⁾

El crecimiento tumoral: Es dependiente de la vascularización. En los tumores sólidos son frecuentes las mitosis. Un estudio cuidadoso suele revelar que la región necrótica es paralela a un vaso sanguíneo del que está separada por una zona viable de 1 a 2 mm. Probablemente, esta zona de 1 a 2 mm alrededor del vaso, representa la distancia máxima a la que puede difundirse con facilidad el oxígeno y los elementos nutritivos de la sangre.⁽³²⁾

Entre los descendientes de una sola célula transformada es fácil identificar subpoblaciones que difieren en su cariotipo, su capacidad de infiltración, su velocidad de crecimiento, su respuesta a las hormonas, sus capacidades metabólicas y su sensibilidad a los fármacos antineoplásicos.⁽³³⁻³⁴⁾

Un tumor en crecimiento depende de los clones que sean más aptos para la supervivencia, el crecimiento, la infiltración y las metástasis.⁽³⁵⁻³⁶⁾

Se ha evolucionado mucho acerca de la biología de las células tumorales estudiando su fenotipo y el patrón de crecimiento in vitro. Las células normales, crecen en el cultivo con suero, de forma continua. Se dividen hasta que forman una monocapa confluyente, momento en el cual, la

replicación cesa a causa de la inhibición por contacto o la inhibición dependiente de la densidad.

Las células transformadas no son inhibidas por contacto y están menos sujetas a la inhibición de crecimiento dependiente de la densidad. Por lo tanto, cuando las células transformadas crecen en cultivo, se apilan en masas desordenadas de varias capas.

En general, las células transformadas crecen bien en medios que contienen menos suero del que necesitan las células no transformadas. Esta propiedad refleja la menor necesidad de factores de crecimiento que se encuentran contenidos en el suero. Muchas células transformadas sintetizan y secretan factores de crecimiento polipeptídicos que estimulan su propio crecimiento.

La mayoría de las células normales sólo crecen cuando están adheridas a una superficie sólida. Sin embargo las células tumorales son independientes del anclaje, por lo que pueden crecer en agar blando.

Al no experimentar una diferenciación terminal y muerte celular, las células transformadas retienen durante largos períodos su viabilidad y su capacidad para replicarse y acumularse.

Las células normales que pueden mantenerse en cultivo, sufren un número finito de divisiones celulares antes de perecer, las células transformadas pueden cultivarse de forma indefinida.

Al contrario que las células normales diferenciadas, las células completamente transformadas que crecen in vitro pueden formar tumores cuando son inyectadas en huéspedes singeneicos.

Por alteraciones en la glucosilación de las proteínas (como la fibronectina), las células tumorales tienden a ser menos cohesivas, lo que puede facilitar la infiltración.⁽³⁷⁾

CÉLULAS NORMALES	CÉLULAS TRANSFORMADAS
Crecen en cultivos con suero, en forma continua.	Crecen en medios que contienen menos suero.
Forman una monocapa confluyente.	Se apilan en masas desordenadas en varias capas.
Se inhiben por contacto o por densidad.	No se inhiben por contacto y están menos inhibidas por densidad.
La mayoría crecen cuando están adheridas a una superficie sólida.	Son independientes del anclaje.
En cultivo sufren finitas divisiones antes de perecer.	Pueden cultivarse en forma indefinida.
Más cohesivas.	Menos cohesivas.

Tabla comparativa: diferencias entre células normales y células transformadas.

Los efectores de la inmunidad antineoplásica, los linfocitos T citotóxicos, las células NK (*natural killer*) y los macrófagos activados permitirían la destrucción de clones de células tumorales, antes de que lleguen a ser clínicamente significativas. Un mecanismo inmunológico alterado permitiría que los clones tumorales evadieran su destrucción.

Es preciso recordar que no todos los tumores son inmunogénicos por igual. Por otro lado, los mecanismos inmunológicos actúan sólo cuando la carga tumoral es escasa, es decir, al inicio del proceso neoplásico o bien al final, en el proceso de destrucción de las últimas células malignas.

Una vez desarrollado el tumor, la inmunocompetencia del huésped varía inversamente con el tamaño tumoral y directamente con el estado general del paciente.

Debemos referirnos en especial a los agentes carcinogénicos. Estos pueden ser inmunodepresores, presentes en el medio ambiente. Se trata de benceno, benzopireno, dioxina, tricloroetileno, aflatoxina, dimetilnitrosamina, níquel y bencina entre otros.

Los carcinógenos químicos pueden clasificarse en:

- 1- Agentes alquilantes de acción directa: son carcinógenos débiles, pero es importante considerarlos ya que muchos agentes terapéuticos, como la ciclofosfamida, cloranbucil, busulfan y otros, pertenecen a esta categoría. Estos agentes parecen ejercer sus efectos terapéuticos a través de interacciones con el DNA, al que lesionan, pero son precisamente estas acciones las que los hacen cancerígenos.
- 2- Hidrocarburos policíclicos aromáticos: necesitan activación metabólica y pueden provocar tumores en una amplia variedad de tejidos y especies. Aplicados sobre la piel provocan cáncer cutáneo e inyectados por vía subcutánea inducen sarcomas. Los carcinógenos definitivos de los hidrocarburos aromáticos son dihidrodiol epóxidos. Estos epóxidos son fuertemente electrófilos y se combinan con los lugares nucleófilos de las células dianas como son el DNA, el RNA y las proteínas. Son producidos en la combustión del tabaco, grasas animal y en las carnes y pescados ahumados.
- 3- Aminas aromáticas y colorantes nitrogenados: necesitan de la activación metabólica. Su capacidad carcinógena se ejerce sobre todo en el hígado, donde se forma el carcinógeno definitivo a través de los sistemas citocromo P-450 oxigenasa. La beta-naftilamina en el pasado fue

responsable del aumento en 50 veces de la incidencia de cáncer en vejiga en trabajadores expuestos a los colorantes de anilina y de la industria de la goma. Cuando se excreta por orina, el producto no tóxico conjugado es degradado por la glucoronidasa urinaria, liberándose el reactivo electrófilo que es el que provoca el cáncer de vejiga.

- 4- Carcinógenos naturales: el más importante es un carcinógeno hepático aflatoxina B1, producidos por el *Aspergillus flavus* en cereales mal almacenados. Necesita activación metabólica y el carcinógeno definitivo resultante es un dihidrodiol epóxido.
- 5- Nitrosaminas y amidas: relacionados con los cánceres gástricos. Los carcinógenos definitivos son iones de alquil diazonio fuertemente electrófilo.
- 6- Otros agentes: la exposición al abesto se ha asociado a una mayor incidencia de carcinomas broncogénicos, mesoteliomas y cánceres gastrointestinales. El cloruro de vinilo se relaciona con el hemangiosarcoma hepático. El cromo, el níquel y otros metales volatilizados e inhalados en ambientes industriales han provocado cánceres de pulmón.⁽³⁸⁻³⁹⁾

El papel del traumatismo y la inflamación en la etiología del cáncer es motivo de polémica todavía no resuelta. Es probable que el traumatismo alerte al paciente de un tumor que ya existía previamente.

Al respecto las asociaciones más mencionadas son: el cáncer de pulmón, que asienta en cicatrices pulmonares (*Scar Cáncer*), el cáncer de esófago tras esofagitis cáusticas y los tumores óseos aparecidos después de traumatismos.

Los agentes alquilantes y algunos antibióticos antitumorales (*adriamicina*, *mitomicina C* y *actinomicina D*) son mutagénicos y carcinogénicos.

Si bien la influencia de las radiaciones en la génesis del cáncer es difícil de demostrar de un modo taxativo, diversas observaciones la apoyan: **a)** las radiaciones alteran los cromosomas y facilitan la acción de otros agentes (virus); **b)** los rayos ultravioletas muestran carcinogenicidad en el xeroderma pigmentoso; **c)** la incidencia de Leucemias es 1.7 veces más alta en médicos (*9 veces más en radiólogos*); **d)** desarrollo de cáncer cutáneo o melanoma en determinados grupos de población, por exposición solar excesiva; **e)** aumento de cáncer en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki (20 veces superior a los japoneses no irradiados y en relación decreciente a la distancia de la explosión, y **f)** aumento significativo de las Leucemias en pacientes irradiados (*niños con hipertrofia del timo o adultos con espondilitis anquilosante*).

2.2 Mecanismo de acción:

Se ha descrito en cuatro etapas⁽⁴⁰⁾:

1. **Iniciación:** ocurre como resultado de la modificación de la estructura del DNA por efecto del carcinógeno. La fase de iniciación incluye la aparición de una o varias células mutadas en el tejido diana, siendo el rasgo más común la alteración de la información genética dentro de la célula. Este es un fenómeno rápido y puede ser reversible si los factores carcinogénicos desaparecen. Estas alteraciones del genoma pueden resultar de una mutación espontánea o inducida. Debido a estos cambios, la célula transformada puede proliferar.

2. **Promoción:** la población celular resultante de la multiplicación clonal de las células transformadas origina durante la fase de promoción la proliferación de

dichos clones. Es en esta fase, precisamente, cuando aparecen variantes celulares con autonomía aumentada, que sobrepasan selectivamente el crecimiento de sus células progenitoras. Eventualmente, dan lugar a un clon de células neoplásicas. Los promotores no son generalmente carcinogénicos por sí solos, sino que requieren la acción previa del carcinógeno. El benzopireno y 4 - aminobifenilo son carcinógenos complejos, capaces de desencadenar tanto la iniciación como la promoción.

3. Transformación maligna: es la conversión de una célula preneoplásica en otra que ya expresa el fenotipo maligno.
4. Progresión tumoral: se caracteriza por la aparición de clonas celulares con potencial y capacidad invasiva y metastásica.⁽⁴¹⁾

Se habla de una determinación de la predisposición genética al cáncer tendría gran importancia en la prevención y en el diagnóstico precoz. El proceso de cancerización comprende mutaciones celulares pero es difícil demostrar objetivamente hasta qué punto interviene en él una predisposición genética. Menos del 1% de los cánceres ocurren en pacientes con características hereditarias preneoplásicas y otro 5% lo constituye el denominado cáncer familiar.⁽⁴²⁾

En un estudio⁽⁴³⁾ se encontró que los descendientes de familiares, con una incidencia alta de un tipo determinado de tumor, pueden haber heredado un gen que replique la

información de uno de los cambios requeridos del tumor, "el grado de sensibilidad genética al desarrollo de un cáncer varía de una persona a otra y que la predisposición genética es más importante para el desarrollo de algunos tipos de tumores que para otros".

2.3 Neoplasias múltiples o cáncer de campo:

Las neoplasias múltiples constituyen alrededor del 7% de todos los cánceres. En los niños se han descrito asociaciones del tumor de Wilms con hepatoblastoma, mesiotelioma, carcinoma de glándulas suprarrenales y cáncer cutáneo, así como del sarcoma de Ewing con cáncer de mama, osteosarcoma o rhabdomyosarcoma.

El 6% de los adultos y el 15% de los niños curados de una primera neoplasia desarrollan una segunda, lo que puede atribuirse a una predisposición genética, o a iatrogenia (*por radioterapia, quimioterapia o ambas mal indicadas*) o bien a la combinación de varios factores.

En cuanto a la distribución poblacional varía según las razas, aunque a ello se suma la influencia de factores ambientales y sociales.

Un ejemplo clásico lo constituye el de los japoneses que presentan una baja incidencia de cáncer de colon mientras residen en su país, sin embargo, cuando emigran a Occidente, a partir de la segunda o tercera generación adquieren (*probablemente por influencia de la dieta*) una incidencia semejante a la de los habitantes de la misma esfera geográfica. En el otro extremo se sitúa la resistencia genética: los individuos de raza negra no presentan melanoma, y en los asiáticos es poco frecuente la leucemia linfática crónica (*hecho que no se modifica con la emigración*).

Un ejemplo de predisposición genéticorracial es el de las

mujeres asiáticas, en las que se observa una elevada incidencia de coriocarcinoma gestacional.⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁾

3. Factores condicionantes y predisponentes.

3.1 El tabaco como factor de riesgo

El uso del tabaco es decididamente el factor de riesgo más importante para el cáncer bucal. En los Estados Unidos se atribuye el 95 % de los casos de boca y faringe directamente al hecho de fumar. En el sur y sudeste de Asia, mascar tabaco, asociado con la nuez de areca en forma de betel, ha sido descrita como la causa más importante. (Pindborg JJ). El riesgo de cáncer oral aumenta con la cantidad de tabaco consumido por día, y la cantidad de años de consumo.

Existe suficiente evidencia de que después de 10 años de haber dejado el uso del tabaco, el riesgo de adquirir cáncer se reduce, al de quien nunca fumó. Investigaciones en la India han demostrado una importante reducción en la incidencia de lesiones premalignas en personas que abandonaron el hábito de mascar tabaco.⁽⁴⁷⁾

La combustión del tabaco aporta una serie de subproductos potencialmente nocivos, entre los que se destacan la nicotina, un alcaloide con acción aditiva responsable del hábito de fumar, ya que provoca dependencia psíquica y refuerza el abuso repetitivo del tabaco, en un intento de autogratificarse.

Los cambios complejos que aparecen en el organismo luego de la administración de nicotina se deben no sólo a sus acciones en distintos sitios neuroefectores y quimiosensibles sino también, al hecho de que el alcaloide tiene fases de acción estimulante y depresora. La respuesta final de cualquiera de los dos sistemas representa la sumación de

varios efectos diferentes y opuestos de la nicotina: puede aumentar la frecuencia cardíaca por excitación de los ganglios cardíacos simpáticos o por parálisis de los ganglios cardíacos parasimpáticos.

Los efectos de la droga sobre los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórtico y sobre los centros bulbares tienen influencia sobre la frecuencia cardíaca, como lo hacen también los reflejos compensatorios cardiovasculares como resultado de los cambios en la tensión arterial provocados por la nicotina. Esta sustancia produce una descarga de adrenalina de la médula suprarrenal y esta hormona acelera la frecuencia cardíaca y eleva la tensión arterial.

La nicotina produce una estimulación inicial de las secreciones salivales y bronquiales que es seguida por inhibición. La salivación provocada por el tabaquismo se produce en forma refleja debido al humo irritante más que por un efecto sistémico de la nicotina

Otro subproducto es el monóxido de carbono, un gas de la combustión incompleta en un microambiente pobre en oxígeno. Su toxicidad deriva de su afinidad por la hemoglobina, con la que forma un compuesto estable, la carboxihemoglobina, que agrava los efectos de la nicotina al reducir la oferta de oxígeno al miocardio y disminuir el umbral de fibrilación ventricular.

Entre los componentes de la fase gaseosa no sólo figura el monóxido de carbono, también se registran dióxido de carbono, óxido de nitrógeno, amoníaco, nitrosaminas volátiles, cianuro de hidrógeno, compuestos volátiles que contienen azufre, nitrilos y otros con contenido de nitrógeno, hidrocarburos volátiles, alcoholes y aldehídos y cetonas. Algunas de estas sustancias son poderosos inhibidores del movimiento ciliar

El humo de la combustión del tabaco contiene micropartículas que ejercen una acción irritante, directa y mecánica, sobre la mucosa respiratoria. Estas partículas también pueden ejercer acciones biofísicas ligadas a sus cargas eléctricas, de signo positivo. Una de las consecuencias de estas cargas positivas es la parálisis de los cilios vibrátiles bronquiales, con lo que aumenta la retención de secreciones y contaminantes, hecho que favorece las infecciones secundarias.

La fase particulada contiene nicotina, agua y alquitrán, este último es el que permanece después de la sustracción de la humedad, contiene iones metálicos y varios compuestos radiactivos.

La combustión del tabaco desprende una serie de compuestos químicos y prácticamente todos ellos ejercen una acción irritante directa sobre la mucosa respiratoria; sin embargo, su mayor peligrosidad deriva de sus efectos carcinogénicos, seguros en algunos de ellos y probablemente en otros. Estos compuestos son: **a)** inorgánicos, como el arsénico, cromo y níquel, junto al cadmio y plomo; **b)** halógenos como el cloruro de vinilo; **c)** nitrogenados (naftilamina y amoniobifenila, nitrosaminas, hidrazidas y nitropropano); **d)** aromáticos, monocíclicos como el benceno o policíclicos como el benzantraceno y el benzopireno, y **e)** otros potencialmente carcinogénicos, como aldehídos y pesticidas, como el DDT, muy persistente en tabacos procedentes de las plantaciones del tercer mundo.

La carcinogénesis provocada por todos estos compuestos químicos es acumulativa y estocástica, similar a la de un síndrome de irradiación. Su efecto está en relación a la dosis total absorbida y puede manifestarse a muy largo plazo.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁻

La expectativa de vida a cualquier edad está significativamente disminuida en los fumadores de cigarrillos. **Se estima que se pierden 5.5 minutos de vida por cada cigarrillo fumado. Así un hombre de 30 - 35 años que fuma dos paquetes de cigarrillos por día, ve acortada su expectativa de vida entre 8 y 9 años en comparación con un no fumador de su misma edad.**

Aproximadamente el 80% del exceso de mortalidad está relacionado con la cardiopatía coronaria, otras enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón, la bronquitis crónica, el enfisema y el asma. Las patologías relacionadas con muertes prematuras están representadas por: cánceres de laringe, cavidad bucal, esófago, vejiga, vías urinarias y úlcera gástrica.

Son precisamente estos elevados índices de mortalidad y morbilidad, los responsables de que el tabaquismo se haya convertido en el primer problema de salud pública en la actualidad en la mayoría de los países occidentales.⁽⁵⁴⁾

En Estados Unidos hay al menos diez millones de consumidores de tabaco sin humo (rapé, bolsas de té con tabaco y tabaco para mascar), de los cuales, tres millones tienen menos de 21 años. Es imposible establecer con precisión los niveles de riesgo de cualquier forma de consumo de tabaco sin humo, ya que depende mucho de la edad en el momento de la primera exposición, el nivel de exposición, la duración del consumo y las variables concurrentes.

Sin embargo, hay análisis que sugieren un gran aumento del riesgo de cáncer de la mucosa oral, el cual llega hasta multiplicarse por 50 en personas con 50 o más años de consumo. El uso de rapé se eleva a ritmo alarmante en Estados Unidos, especialmente entre chicos de 8 a 16 años

de edad. Las consecuencias trágicas de este hábito pueden tardar decenios en manifestarse.

La única conclusión que se puede extraer es que consumir tabaco es arriesgarse a “quemarse”, incluso cuando el tabaco no arde.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴⁻⁶⁵⁾

3.2 El alcohol como factor de riesgo

El consumo excesivo de alcohol es el segundo factor de riesgo más importante. Actúa sinérgicamente con el tabaco y entonces el daño combinado se multiplica.

En un estudio francés⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷²⁾ se comprobó que por lo general los bebedores son fumadores y que ambos factores coinciden en la boca, lo cual contribuye a que se asienten alteraciones premalignas y malignas en esta cavidad.

El consumo de alcohol se ha duplicado por persona en las últimas décadas en muchos países occidentales, y se piensa que esta es la razón principal del aumento en la incidencia del cáncer oral.⁽⁴⁷⁾

El alcoholismo crónico produce alteraciones morfológicas en casi todos los órganos y tejidos del cuerpo, especialmente en el hígado y el estómago.

El acetaldehído, uno de los principales metabolitos de la oxidación del etanol, es un compuesto muy reactivo y se ha propuesto como el mediador de las extensas lesiones tisulares y orgánicas. Aunque el catabolismo del acetaldehído es más rápida que la del etanol, el consumo crónico de alcohol reduce la capacidad oxidativa del hígado elevando las concentraciones de acetaldehído en sangre. El

aumento de la actividad de radicales libres en alcohólicos crónicos provocaría extensas lesiones tisulares.

Los alcohólicos crónicos tienen una esperanza de vida significativamente acortada, debido principalmente a las lesiones hepáticas, gástricas, cerebrales y cardíacas. El alcohol es una causa bien definida de cirrosis. Se piensa que el acetaldehído provoca efectos deletéreos en el huésped, incluyendo una peroxidación aumentada de los lípidos y daño a las membranas mitocondriales y otras membranas celulares, agotamiento de glutatión y de vitaminas y trazas de metales, especialmente piridoxina, vitamina A, zinc y selenio.

La asociación de la ingestión crónica de etanol como el acetaminofeno y las oxidasas microsomales que se acoplan al glutatión parecen llevar a una acumulación aumentada de carcinógenos activados o metabolitos tóxicos en el organismo.

La hemorragia masiva por una gastritis o úlcera gástrica puede ser mortal. Las secreciones gástricas, al igual que las secreciones salivales, por lo general, son estimuladas físicamente por el etanol, en especial si al individuo le ocasiona placer. El jugo gástrico producido de esta forma es rico en ácido y en el contenido normal de pepsina. El etanol puede estimular de manera refleja la secreción de jugos salivares y gástricos excitando las terminales sensoriales de las mucosas bucal y gástrica y la liberación de gastrina.

La liberación de histamina también ha sido señalada como probable factor de riesgo.

La presencia de etanol en el estómago en concentraciones de aproximadamente un 10% da como resultado una secreción gástrica rica en ácido, pero pobre en pepsina a menos que se provoque también secreción psíquica. En concentraciones superiores al 20%, la secreción gástrica tiende a inhibirse y

la actividad péptica se deprime. Las bebidas alcohólicas, con una concentración de 40% o más, son irritantes para la mucosa y provocan hiperemia congestiva e inflamación, con una pérdida acompañante de proteínas plasmáticas en la luz gastrointestinal. En estas concentraciones elevadas, el etanol produce una gastritis erosiva.

Además de las deficiencias nutricionales y vitamínicas (*es frecuente la deficiencia de vitamina B1*), que inciden en la mala ingestión de alimentos, parece provocar síndromes neuropsiquiátricos como la encefalopatía de Wernicke, la psicosis de Korsakoff, la polineuritis y la encefalopatía por la deficiencia de ácido nicotínico.

La incidencia de carcinoma oral en pacientes alcohólicos psiquiátricos es mayor que en pacientes no alcohólicos.

El alcohol produce varios efectos hematológicos. Algunos como la anemia sideroblástica (estado precanceroso) y megaloblástica, ocurren por que el alcohol interfiere con varios aspectos del metabolismo y el transporte del folato y con su patrón normal de almacenamiento y liberación. Estos efectos se revierten rápidamente al iniciar la abstinencia. Otros efectos, como la trombocitopenia y la vacuolización de los precursores de los glóbulos rojos y blancos aparecen aún cuando la dieta sea adecuada y parece resultar de una acción depresora directa del etanol sobre la médula ósea.

Hay también una depresión de la migración de los leucocitos a las áreas inflamadas, que da cuenta parcialmente de la poca resistencia de los alcohólicos a las infecciones.

Otra consecuencia del alcoholismo crónico es el aumento de la tendencia a la hipertensión, una elevación de la incidencia de pancreatitis aguda y crónica (*parece ocurrir dado que el etanol no sólo produce una secreción aumentada sino también una obstrucción del conducto pancreático, tal vez como resultado de concentraciones plasmáticas elevadas de secretina que se ha observado que sigue a la ingestión de etanol en los seres humanos normales*) y alteraciones regresivas de los músculos esqueléticos (*Aunque pequeñas dosis de etanol pueden disminuir la sensación de fatiga muscular, las dosis grandes provocan una depresión del SNC y por lo tanto disminuyen la cantidad de trabajo muscular que se lleva a cabo. Estas dosis provocan también un daño irreversible al músculo, hecho que se ve en un aumento notable de la actividad de la creatina fosfoquinasa en el hombre. La mayor parte de los pacientes con alcoholismo crónico muestran cambios electromiográficos y muchos muestran evidencias de una miopatía esquelética semejante a la miocardiopatía alcohólica*). Existen numerosas publicaciones sobre la elevación de la frecuencia de **carcinomas de orofaringe, esófago y posiblemente recto y pulmón.**⁽⁷³⁻⁷⁴⁻⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹²⁻⁹³⁾

3.3 Dieta

Las vitaminas antioxidantes A, C y E expulsan los radicales libres mutagénicos en potencia de las células dañadas. Microelementos como el zinc y el selenio, y una adecuada dosis y absorción de hierro para evitar la anemia (*con la consiguiente atrofia de la mucosa*) también son importantes.⁽⁴⁷⁾

Existen carcinógenos en la dieta como las nitrosaminas en algunos vegetales y pescado seco, elaborados en Japón y

China que estarían relacionados con el cáncer de esófago, de alta incidencia en estos países. Este tipo de dieta es un factor predisponente junto con el tabaquismo, el alcoholismo y la ingesta de alimentos excesivamente calientes.⁽⁹⁴⁾

El contenido mayor de grasas en las dietas occidentales, en comparación con las orientales, podría contribuir a una incidencia mayor del cáncer de mama. Este carcinoma es frecuente en mujeres postmenopáusicas con dietas de alto contenido en grasa y carnes animales, con una nutrición excesiva (*obesidad*). El metabolismo de los estrógenos podría estar alterado en las personas obesas, produciéndose un incremento en la síntesis de estradiol con disminución de la síntesis de 2 - hidroxiestrona que tiene efecto antiestrogénico. Simultáneamente podría existir un incremento en la conversión de androstendiona (*de origen suprarrenal*) en estrona a nivel de los depósitos de grasa en la mama y zonas periféricas.⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷⁾

Existe una hipótesis⁽⁹⁸⁾ que sostiene que, la poca cantidad de fibras en la dieta de los occidentales disminuye la motilidad gastrointestinal, permitiendo así que los carcinógenos de la dieta permanezcan más tiempo en contacto con la mucosa, determinando una mayor incidencia de cánceres de colon y de recto.

Diversos estudios epidemiológicos⁽⁹⁹⁾ demuestran una asociación estadística, no siempre confirmada, entre la dieta y el cáncer gástrico. Al parecer, la sal, los alimentos ahumados, la alta proporción de gramíneas y tubérculos, algunas conservas, los alimentos en salazón y el contenido de nitratos muestran una correlación positiva con la incidencia de cáncer gástrico de tipo intestinal. La relación con la sal se confirma indirectamente por la correlación positiva con la mortalidad por accidentes vasculares cerebrales.

Una hipótesis patogénica plantea que los nitratos de la dieta serían transformados en nitritos en caso de existir un microambiente gástrico adecuado, pobre en ácido y en vitamina C y, rico en flora bacteriana. Posteriormente los nitritos se combinarían con amidas y aminos formando compuestos nitrosados, nitrosaminas y nitrosamidas (*compuestos nitrosos*) que han demostrado experimentalmente un claro potencial carcinogénico.

Se ha sugerido que los agentes causales podrían producir cambios secuenciales: al actuar sobre un terreno predispuesto (*tal vez condicionado genéticamente*), inducirían en primer lugar cambios no neoplásicos (*lesiones preneoplásicas*) y luego los mismos agentes, u otros, determinarían la transformación neoplásica. El proceso de carcinogénesis sería lento, sobre todo en sus primeros estadios. Al desarrollarse el cáncer la evolución sería más rápida, estimándose que el tiempo de doblaje (*duplicación de la masa tumoral*) es 30 veces más rápido en los estadios finales que en los iniciales, lo que contribuye a explicar la rápida evolución final.

La integridad funcional y estructural de las células epiteliales de todo el organismo depende de una producción adecuada de vitamina A. La vitamina desempeña una función central en la inducción y el control de la diferenciación epitelial en los tejidos secretores de moco o queratinizantes.

En los fibroblastos aislados en mucosa, los retinoides aumentan la síntesis de algunas proteínas (*p. ej., fibronectina*) y reduce la síntesis de otras (*p. ej. colagenasa, ciertas especies de queratinas*); estas observaciones frecuentemente han incluido evidencias de la acción de los retinoides a nivel de la transducción nuclear.

El déficit de vitamina A incrementa la susceptibilidad de los animales de laboratorio frente a los cánceres inducidos por carcinógenos y localizados en cavidad oral, pulmón, vejiga y colon. Por el contrario, los retinoides han dado lugar a la regresión o a la inhibición del crecimiento de algunos cánceres inducidos experimentalmente.

En algunos estudios epidemiológicos se ha observado una relación entre la ingesta insuficiente de vitamina A y el incremento en la predisposición frente al cáncer de pulmón y los cánceres de la cavidad oral, laringe, esófago, estómago, páncreas, aparato gastrointestinal, vejiga, próstata y otros.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. Dado que la vitamina A tiene la capacidad de controlar la diferenciación y la proliferación celular en los epitelios, ha habido un interés considerable en la capacidad aparente del retinol y los compuestos relacionados de interferir con la carcinogénesis. La deficiencia de vitamina A parece aumentar la carcinogénesis; las células basales de varios epitelios sufren una hiperplasia notable y una diferenciación celular reducida con avitaminosis A.

Pareciera que existe una relación entre las vitaminas A y E. La absorción intestinal de vitamina A sería incrementada por la vitamina E debido a sus propiedades antioxidantes.⁽¹⁰⁷⁾

La vitamina C funciona como cofactor en varias reacciones de hidroxilación y amidación, transfiriendo electrones a las enzimas que proveen equivalentes reductores. Así, se requiere para la conversión, o para facilitarla, de ciertos residuos de prolina y lisina del procolágeno a hidroxipolina e hidroxilisina durante la síntesis del colágeno.⁽¹⁰⁸⁾

La arrinoflavinosis puede presentarse en personas pertenecientes a grupos económicos pobres, acompañada generalmente con déficit de otras vitaminas y proteínas. Es

frecuente también en alcohólicos, en personas con infecciones crónicas y cáncer avanzado u otros procesos patológicos debilitantes.

La deficiencia de riboflavina puede producir odinofagia y queilitis angular, glositis, dermatitis seborreica del rostro y dermatitis en el tronco y las extremidades, seguido de anemia y neuropatía.

La riboflavina es un cofactor en ciertos tipos de carcinogénesis hepática y se ha atribuido una relación de hipovitaminosis con cánceres de piel, cavidad bucal, orofaringe e hígado.⁽⁹⁹⁻¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹⁻¹¹²⁻¹¹³⁻¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾

3.4 Estado de las piezas dentales

Las personas con una salud bucal precaria, con dientes cortantes, quebrados, con sepsis dental o traumas por dentaduras mal ajustadas tiene un riesgo levemente mayor. Sin embargo, estos son pacientes con dietas insuficientes, personas que por lo general llevan estilos de vida poco saludables.⁽⁴⁷⁾

En un estudio de Grham y col. se preparó un índice de dentición que refleja en conjunto, la cantidad de dientes faltantes, sépticos y cariados, el estado de las dentaduras y la calidad de la higiene bucal. Refiriéndose al cáncer bucal, los investigadores encontraron un mayor riesgo en bocas con piezas dentarias en peor estado. Los hombres que fumaban mucho, bebían grandes cantidades de alcohol y tenían dientes en mal estado señalaban un riesgo mayor que aquellos sin estas características.⁽¹⁾

En un estudio⁽¹¹⁶⁾ sobre 400 personas mayores de 15 años, de las cuales 100 presentaban lesiones premalignas o malignas

de la cavidad bucal (*casos*) y 300 que no mostraban estas lesiones (*controles*), se observó que; la sepsis bucal estuvo presente en el 13% de los casos y en el 3% de los controles. Por ende, el primer grupo tenía 4.8 veces más probabilidades de desarrollar carcinomas que el segundo, apreciándose que, de eliminarse este factor de riesgo, se reducirían los daños en el 79% de los casos expuestos.

De las 400 personas estudiadas, el 91% y el 45.7% de los controles utilizaban prótesis dental, de lo cual se infiere que el uso de ésta representa para el individuo 12 veces más riesgo de presentar lesiones. Este riesgo disminuiría en 91.6% si los que la usaran, dejaran de hacerlo.

El 64% de los casos y el 35.4% de los controles practicaban el hábito de fumar, por tanto, éstos presentaban 3 veces más probabilidades de lesionar sus tejidos. Si se lograra erradicar esta adicción se reduciría en el 62% las alteraciones morbosas.

En el mismo estudio y en relación con el consumo de bebidas alcohólicas, eran adictos 275 del universo estudiado (*84% de los casos*), los cuales tenían 3 veces más riesgo de contraer daños en la mucosa bucal. Si se lograra eliminar este hábito nocivo para la salud la prevalencia disminuiría un 66.6%.

En cuanto al antecedente familiar de lesión bucal, estuvo presente en 33% de los casos y 21% de los controles.

La sepsis bucal constituye un factor de riesgo muy controvertido como causa de procesos morbosos. En un estudio retrospectivo encontró que de 120 casos, el 87% presentaban sepsis a este nivel.⁽¹¹⁷⁾

En cuanto a la prótesis la mencionan como un elemento que actúa como un cuerpo extraño que, en la medida que pasa el tiempo y no se revisa, va causando lesiones en la mucosa bucal.⁽¹¹⁸⁾

3.5 Lesiones y estados precancerosas

Lesiones Precancerosas:

Tienen una importancia relevante en el desarrollo de cáncer oral, por una probabilidad estadística de transformación maligna. Son lesiones que se encuentran generalmente bien delimitadas.

Histológicamente la displasia epitelial, según su grado de diferenciación, indica un mayor riesgo de cambio maligno, aunque no significa que la lesión esté condenada a sufrir una transformación maligna. Por tanto, el diagnóstico, transferencia, manejo y seguimiento de los pacientes con lesiones potencialmente malignas puede salvarles la vida.

En una investigación⁽¹¹⁹⁾ se analizaron 250 biopsias de lesiones precancerosas con el objeto de investigar los cambios intraepiteliales (*displasia*) y evaluar su incidencia.

19 de estas patologías (7.6 %) presentaron displasia grado III o severa. Se analizó la barrera epitelial mediante la argentofilia comprobándose que ésta desaparece en el 80 % de los casos con lesiones intraepiteliales grado III y desaparece fragmentariamente en el 20 % restante. La argentofilia no desaparece en lesiones itraepiteliales grado I y II.⁽¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³⁾

De todas las lesiones precancerosas, la Leucoplasia (Fig.1) es la más frecuente, pero la Eritroplasia (Fig.2 y 3) tiene un mayor potencial de malignización. Histológicamente la

eritroplasia muestra cambios que van desde una displasia moderada a un carcinoma in situ o carcinoma espinocelular. El Liqueen plano (Fig. 4) de la cavidad bucal está caracterizado por una mucositis linfocítica, lisis de células basales y transmigración linfocítica dentro del compartimento epitelial. Algunos reportes han sugerido que existe una gran incidencia de carcinoma espinocelular en pacientes con liquen plano oral, especialmente el erosivo.⁽¹²³⁻¹²⁴⁾ Fulling reexaminó 225 pacientes de liquen plano oral después de 3 años de seguimiento y encontró un solo caso que evolucionó a carcinoma. Kóvesi y Bànczy, en el mismo período de tiempo, también encontraron un caso de malignización tras revisar 274 pacientes. Silverman tras un seguimiento medio de 5, 6 años de 470 pacientes, encontró 7 casos de transformación maligna. Halmstrup tras un seguimiento medio de 7,5 años, encontró 9 casos de carcinoma oral de células escamosas sobre 611 pacientes estudiados. Si bien hacen falta más estudios de seguimiento longitudinal para establecer una relación causal entre el liquen oral y el cáncer, parece muy razonable vigilar atentamente las lesiones de liquen oral de carácter crónico a la espera de una posible malignización.⁽¹²⁵⁻¹²⁶⁻¹²⁷⁻¹²⁸⁻¹²⁹⁻¹³⁰⁻¹³¹⁻¹³²⁾

La expresión de la proteína c-erbB-2 (modulador de la oncogénesis)⁽¹³³⁾ fue estudiada en los queratinocitos de 26 pacientes con liquen plano y 5 casos de mucosa bucal, 5 con la localización sobre zonas de liquen.

Los 5 casos normales, mostraron teñido inmunohistoquímico positivo para la proteína c-erbB-2.

Los 5 correspondientes a los carcinomas espinocelulares fueron negativos y, 23 de los 26 de liquen plano oral fueron positivos.

La expresión de la proteína c-erbB-2 en los 3 líquenes planos y en los 5 carcinomas espinocelulares localizados sobre

liquen plano, puede indicar una alteración o un enmascaramiento de la expresión reguladora de oncogénesis, c-erbB-2. La ausencia de expresión en los 3 especímenes puros de liquen plano oral pudiera ser una futura malignización o transformación neoplásica.

Algunos estudios sobre estas lesiones analizan la delección de regiones cromosomales y la existencia de otros genes supresores de tumores para el cáncer oral. También se ha encontrado la pérdida de alelos heterocigotos. Estas alteraciones genéticas fueron detectadas en lesiones displásicas y pueden ser eventos tempranos en el proceso de carcinogénesis.⁽¹³⁴⁾

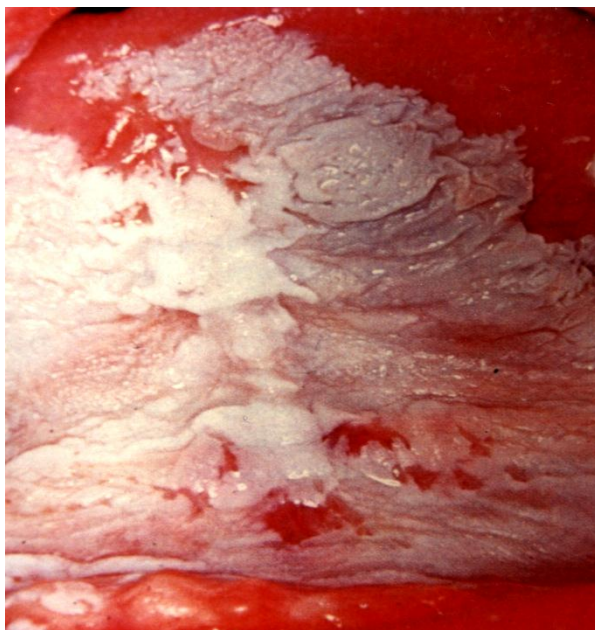


Fig. 1 Leucoplasia de cara ventral de la lengua



Fig. 2 Eritroplasia de mucosa yugal

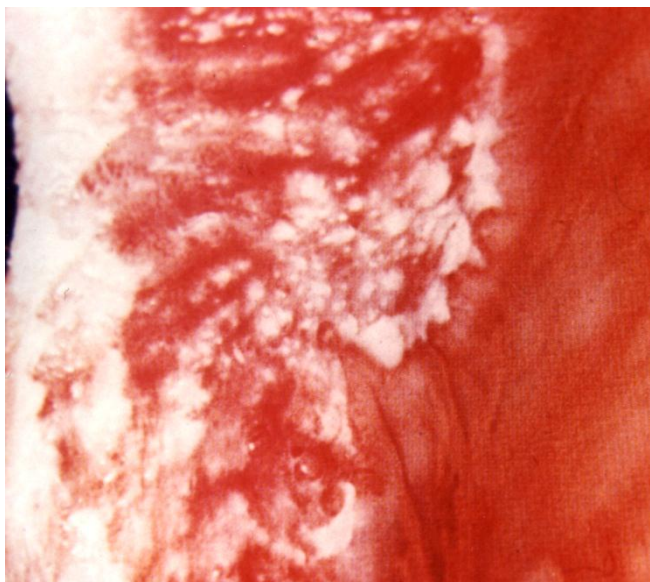


Fig. 3 Eritroleucoplasia de retrocomisura



Fig. 4 Liquen de mucosa yugal

Estados Precancerosos:

Son condiciones que preparan el terreno para la instalación del cáncer.

Se incluyen entre otros:

Síndrome de Plummer Vinson:

Es una combinación entre anemia ferropénica, disfagia, glositis y atrofia de la mucosa. Se la asocia con cambios malignos en la cavidad oral y en la faringe. La anemia ferropénica se debe a eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro. Puede manifestarse por pérdida excesiva, la causa más frecuente en el adulto en los países occidentales es la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre. El origen de la hemorragia suele ser digestivo, a menudo por hemorroides, esofagitis por reflujo, úlcera péptica, neoplasias y pequeñas erosiones de la mucosa por el uso habitual de antiinflamatorios. En la mujer el aumento de las pérdidas menstruales es la causa más importante de anemia ferropénica.

Otra causa de la enfermedad son las dietas muy desequilibradas común en adolescentes obsesionadas por su imagen corporal. A ello puede asociarse otros factores como la hipermenorrea.

En el embarazo aumentan las necesidades, especialmente en multíparas que no han recibido suplementos de hierro y han amamantado a sus hijos.

La disminución de la absorción puede observarse en pacientes que han sufrido gastrectomía, ya que tránsito intestinal suele estar acelerado y, según el tipo de intervención, una porción variable del duodeno (que es donde mayoritariamente se absorbe el hierro) puede quedar

excluida del tránsito alimentario. Además, el ácido clorhídrico facilita la transformación del hierro ingerido, que se absorbe con mayor facilidad que el hierro férrico. También puede producirse un déficit de absorción férrica en el síndrome de malabsorción, especialmente cuando se afecta la mucosa duodenal y la parte superior del yeyuno. Las alteraciones más constantes que presentan los pacientes son: adinamia y fatiga muscular, glositis, rágades, disfagia, asociada o no a membranas poscricoides, los pacientes pueden referir digestiones pesadas y molestias inespecíficas en el epigastrio. En ocasiones se observan fragilidad y caída excesiva del cabello. Las uñas pueden ser frágiles o presentar estrías longitudinales y aplanamiento de su superficie que puede llegar incluso a ser cóncava (coiloniquia o uña en cuchara).

El diagnóstico diferencial se plantea con otras anemias microcíticas, fundamentalmente la asociada a enfermedades crónicas y la talasemia. En ambas la sideremia se halla disminuida, pero en la anemia ferropénica la capacidad de fijación del hierro está aumentada, mientras que en la asociada a procesos crónicos es normal o se halla disminuida.⁽¹³⁵⁻¹³⁶⁻¹³⁷⁻¹³⁸⁻¹³⁹⁾

Hidro Arsenicismo Crónico Regional Endémico:

El arsénico se encuentra en la tierra, el agua y el aire como un tóxico ambiental común. Los pozos de agua en partes de Argentina, Chile y Taiwan tienen concentraciones especialmente altas de arsénico, lo cual produce intoxicación muy extendida. El elemento no suele ser extraído de las minas como tal, sino que es recuperado como un derivado de la fundición del cobre, plomo, cinc y otros minerales. Esto puede producir la liberación de arsénico en el ambiente. Las fuentes de agua mineral y los efluentes de

las plantas de energía geotérmica lixivian arsénico de las tierras y rocas que contienen altas concentraciones del metal. También se presenta en el carbón en concentraciones variables y es liberado al ambiente durante la combustión. La aplicación de plaguicidas y herbicidas que contienen arsénico ha aumentado su dispersión ambiental. Las frutas y los vegetales rociados con arsenicales también pueden ser una fuente de este elemento y está concentrado en muchas especies de pescados y mariscos. A veces se agregan arsenicales a los alimentos de aves y ganado para promover el crecimiento. El arsénico en forma de arseniuro de galio también se usa en la industria electrónica para fabricar semiconductores.

La dosis tóxica de arsénico inorgánico en el adulto es de 0,5 mg/kg. Después de la ingesta oral circula unido a la globina del hematíe y a las proteínas, y en 24 hs se distribuye por todo el organismo, fijándose a los grupos sulfhidrilo de las proteínas tisulares e inhibiendo con ello diversos mecanismos enzimáticos, en particular la fosforilación oxidativa. Es capaz de atravesar la barrera placentaria. La arsina afecta particularmente los hematíes al inhibir el glutatión, que es necesario para mantener su integridad.

A nivel del sistema cardiovascular, dosis pequeñas de arsénico inducen vasodilatación leve. Esto puede llevar a un edema oculto, en especial facial. Dosis superiores producen dilatación capilar; el aumento de la permeabilidad capilar puede ocurrir en todos los lechos capilares, pero es más pronunciado en el área esplácnica. La exposición prolongada lleva a la gangrena de las extremidades, en especial de los pies. También puede evidenciar daño miocárdico e hipotensión. Pequeñas dosis de arsenicales inorgánicos, en especial los compuestos trivalentes, producen hiperemia esplácnica leve. La trasudación capilar

de plasma, resultante de dosis mayores, produce vesículas por debajo de la mucosa gastrointestinal. Con el tiempo las vesículas se rompen, se eliminan fragmentos epiteliales y pasa plasma hacia la luz intestinal, donde se coagula. El daño tisular y la acción catártica producida por el aumento del volumen del contenido líquido en la luz llevan al incremento del peristaltismo y a la diarrea acuosa característica. La proliferación normal de epitelio se suprime, acentuándose el daño. Las heces se hacen sanguinolentas. La lesión del tracto gastrointestinal superior suele producir hematemesis. Pueden presentarse estomatitis.

La acción del arsénico sobre los capilares renales, túbulos y glomérulos puede causar un daño renal grave. En principio se afectan los glomérulos, produciéndose proteinuria. Luego se presentan varios grados de necrosis y degeneración tubular. Frecuentemente hay oliguria con proteinuria, hematuria y cilindruria como consecuencia de la exposición al arsénico.

En la piel, el uso prolongado de arsénico, produce vasodilatación cutánea, sin embargo también causa hiperqueratosis, en particular de palmas y plantas, e hiperpigmentación en el tronco y las extremidades. Con el tiempo, estas acciones producen atrofia, degeneración, y tal vez cáncer.

La exposición breve y prolongada al arsénico puede causar encefalopatías. Produce un síndrome semejante a una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain - Barré). Las lesiones cerebrales son principalmente de origen vascular y se producen en la sustancia gris y blanca; se presentan focos característicos múltiples y simétricos de necrosis hemorrágica.

Los compuestos inorgánicos del arsénico afectan la médula ósea y alteran la composición celular de la sangre. La evaluación hematológica suele revelar anemia con leucopenia leve a moderada, puede haber eosinofilia. Se evidencia anisocitosis si la exposición al arsénico aumenta. Alguno de los efectos hematológicos crónicos pueden producirse por la alteración de la absorción del ácido fólico. Los arsenicales inorgánicos son particularmente hepatotóxicos y producen infiltración grasa, necrosis central y cirrosis. Por lo general se afecta el parénquima hepático. Existe una evidencia epidemiológica abrumadora que indica que la ingestión prolongada de arsénico en el agua o la exposición durante largo tiempo, derivada del uso de arsenicales inorgánicos en el baño de ovejas o en rocíos de viñedos, predispone a carcinomas cutáneos espinocelulares y basocelulares. Además de cáncer cutáneo, también se sabe que el arsénico produce cáncer pulmonar y posiblemente cáncer hepático.

En síntesis, la intoxicación arsenical crónica produce: astenia, debilidad muscular, pigmentación cutánea (en especial del cuello, pezones y axilas), hiperqueratosis y edemas, bandas ungueales blancas (línea de Mees), salivación y sudoración excesiva, estomatitis, prurito generalizado, cefaleas, neuropatía periféricas (producen parálisis motora y sensitiva de las extremidades, las piernas suelen afectarse con mayor gravedad que los brazos, en contraste con la parálisis producida por el plomo), alteraciones de la conducción y la repolarización cardíaca, hemáticas, digestivas, hepáticas y renales, y deterioro del SNC. Se ha asociado también a artritis distales, hipertensión portal, epitelomas cutáneos, hemangiosarcoma hepático, carcinoma pulmonar, aplasia medular y leucosis.

Fibrosis Submucosa:

Se presenta fundamentalmente en el sudeste de Asia, en raras ocasiones, se presenta en otros países. En EE.UU., Schwartz, lo encontró por primera vez en un grupo de mujeres indias del oeste, pero fue estudiado con mayor amplitud por Pindborg JJ y colaboradores. Ellos definen la alteración como una enfermedad crónica engañosa que afecta cualquier parte de la cavidad bucal y algunas veces la faringe. Ocasionalmente precede o está asociada con una formación vesicular, siempre relacionada con una reacción inflamatoria yuxtaepitelial seguida por un cambio fibroelástico de la lámina propia, con atrofia epitelial que conduce a la rigidez de la mucosa bucal y causa trismo e incapacidad para comer.

De etiología desconocida, puede estar relacionada con la ingesta de picantes, deficiencia de vitamina B, deficiencia de proteínas, inmunitarias, y mascado de nuez de areca.

La enfermedad se caracteriza por una sensación de quemazón de la boca, intensificado cuando se ingieren alimentos muy condimentados, vesículas en el paladar, erosiones, salivación excesiva y sensación gustativa defectuosa. El paciente desarrolla rigidez en ciertas áreas de la mucosa bucal con dificultad para abrir la boca y para deglutir, simulando una esclerosis sistémica o esclerodermia.

La mucosa se vuelve blanca y opaca, aparecen bandas fibrosas.

El hecho de que un alto porcentaje de pacientes haya presentado cáncer bucal coexistente con fibrosis submucosa (40% en un estudio realizado por Pindborg y Zachariah), que la atipia epitelial estuvo presente en 13% al 14% de todos los casos, y que hayan encontrado Carcinoma

histológico en 5% a 6% de los casos sin signos clínicos de cáncer, sugiere que la enfermedad es premaligna.⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁻¹⁴⁹⁻¹⁵⁰⁻¹⁵¹⁻¹⁵²⁾

Radiación solar:

La radiación UVB nos llega en cantidades importantes y puede penetrar hasta la capa basal de la epidermis, allí puede inducir alteraciones cancerosas en las células.

Los rayos UVA pueden penetrar más profundamente en la piel. En la dermis puede despolimerizar el colágeno, afectar la actividad de los fibroblastos e inducir elastosis. Pueden afectar a las células de Langerhans que están probablemente involucradas en la iniciación del melanoma maligno.

La queratosis actínica suele ser la consecuencia de una exposición crónica a la luz solar. Tiene una incidencia especialmente elevada en personas escasamente pigmentadas. Pueden producirse lesiones similares mediante la exposición a radiaciones ionizantes, hidrocarburos y arsenicales.

Las lesiones suelen ser menores de 1 cm. Son de color marrón claro, rosadas o del color de la piel y tienen una superficie áspera. Algunas lesiones pueden producir gran cantidad de queratina y dar lugar a un cuerno cutáneo.

En el bermellón del labio inferior se caracteriza por erosiones y costras, causada por la exposición a la luz solar. Esta condición predispone cáncer de labio, preferentemente inferior, siendo más prevalente en individuos que trabajan al aire libre como pescadores y agricultores, especialmente en latitudes cercanas al ecuador.⁽⁴¹⁻¹⁵³⁻¹⁵⁴⁾

La elastosis senil es un trastorno degenerativo, asociado con el proceso general de envejecimiento, que puede estar influido por factores hereditarios como coloración de la piel o su ausencia, y exposición a la luz solar y al viento.

La piel afectada está arrugada y seca, atrófica y flácida. En el labio puede haber queratosis moderada, y una sutil mezcla del bermellón con la superficie de la piel, surcos y fisuras que se hacen cada vez más pronunciados y consistentes. Se produce atrofia epitelial, con epitelio muy delgado queratósico, deshidratación, degeneración de fibras elásticas y colágenas, el tejido conectivo es reemplazado por tejido elástico, que tiene menos vasos, por lo cual el epitelio tiene una pobre nutrición y se vuelve más delgado y vulnerable a la acción de los agentes carcinógenos.⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁶⁾

Queilitis crónica:

Los tumores malignos labiales van precedidos por lesiones inflamatorias crónicas que afectan la semimucosa.

Representan la respuesta epitelial a la continua agresión de múltiples factores irritativos como fumar, quemaduras, mordeduras, malos hábitos, radiaciones solares, viento e intemperie, alimentos irritantes, sepsis bucal, etc., factores que actúan sobre una semimucosa predispuesta por carencias vitamínicas (principalmente A y B) y proteínas, hipercolesterolemia, trastornos circulatorios, anemias, diabetes, alcoholismo crónico, elastosis senil.

Clínicamente caracterizadas por una descamación crónica, fisuras y grietas con tendencia a recidivar, lesiones erosivas múltiples, leucoplásicas o eritroplásicas.⁽¹⁵⁷⁾

4. Actualización sobre los conocimientos científicos de la biología molecular aplicados a la etiología del carcinoma espinocelular.

4.1 Biología molecular: Factores de crecimiento.

En los últimos años las investigaciones se intensificaron en el campo de la genética. Surge así el conocimiento de la existencia de señales mitogénicas que inhiben o estimulan la transcripción de los genes que intervienen en la diferenciación y proliferación celular. Estas señales están reguladas en primer lugar por los factores de crecimiento. Estos pueden modificar la función y estructura de los factores transcripcionales cuando interactúan con ellos. Estas sustancias inductoras de proliferación, tienden a mantener un número adecuado y más o menos constante de células de cada uno de los tipos celulares.

Estos factores son : fibroblástico (FGF), epidérmico (EGF) y el derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de los hepatocitos, el factor de crecimiento de las neuronas y el factor de crecimiento del endotelio vascular, las interleukinas, y el factor de necrosis tumoral.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es una proteína de una sola cadena de 53 aminoácidos con un amplio espectro de actividad.

El factor de crecimiento epidermal y el factor de crecimiento fibroblástico alfa están relacionados estructuralmente y poseen propiedades similares. Las mayores fuentes de EGF son: la orina y las glándulas salivares, aunque se ha aislado

también de las glándulas de Brunner, de las plaquetas, de los fluidos cerebrospinales y amnióticos.⁽¹⁵⁸⁻¹⁵⁹⁾

In vitro, EGF estimula la síntesis de ADN y el crecimiento de células epiteliales, endoteliales y mesodérmicas.⁽¹⁵⁸⁾

En un estudio preliminar sobre la expresión de fosfotirosina⁽¹²⁴⁾ (*producto de la activación del factor de crecimiento epidermal en los queratinocitos normales y neoplásicos orales*) en carcinomas espinocelulares de la mucosa bucal, se observó que, el factor de crecimiento epidermal y su expresión pueden variar con la diferenciación de los carcinomas espinocelulares. Se investigó la expresión de la fosfotirosina en 30 casos de carcinomas orales en los cuales el factor de crecimiento epidermal había sido previamente estudiado.

Esta experiencia fue realizada con anticuerpos monoclonales usando un método de inmunohistoquímica, y los resultados demostraron que la fosfotirosina estaría expresada en todos los casos de carcinoma espinocelular bucal y que su expresión no se correlacionaría con la diferenciación del tumor.

Los investigadores sugirieron que el mecanismo mediado por el factor de crecimiento epidermal en las mitosis, estaría relacionado con la fosforilización de la fosfotirosina, probablemente siguiendo la estimulación por otros factores. Esta hipótesis necesita ser confirmada por estudios apropiados en la dinámica biológica de los carcinomas espinocelulares según los autores.

En otra publicación⁽¹⁶⁰⁾ se ha reportado sobre la concentración inhibitoria del factor de crecimiento de los epitelios, inducido, por la proteína P21. Se observó una alteración en el control del ciclo celular, en células de carcinomas espinocelulares y se examinaron los mecanismos potenciales a través de los cuales, la inhibición

de queratinocitos se veía influenciada o medida por el factor de crecimiento epidermal.

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas ha sido detectado en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos.

Está compuesto por dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas por puentes disulfuro que son homólogas en un 56% y codificadas por genes diferentes.⁽¹⁶¹⁻¹⁶²⁾

Se ha encontrado que hay formas homodímeras (PDGF-AA y PDGF-BB) así como formas heterodímeras (PDGF-AB).⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾

Su producción aumenta en respuesta a distintos estímulos y produce un amplio espectro de efectos biológicos. La fuente original de PDGF procede de los gránulos alfa de las plaquetas, pero también se ha aislado de una variedad de células y tejidos que incluyen monocitos y macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y matriz ósea.

El heterodímero PDGF-AB y el homodímero PDGF-BB tienen actividad y potencia mitogénica similar.

Se ha sugerido que la base molecular para la variación en las actividades biológicas de estos dos heterodímeros es la presencia de dos tipos diferentes de receptores para el factor de crecimiento de plaquetas. Esta variación en la actividad, podría también ser el resultado de diferencias en el número de factores expresados en los tipos celulares.

Se lo ha identificado como un factor de crecimiento de competencia y actúa sinérgicamente con otros factores de crecimiento. Sin embargo, PDGF también actúa como un factor paracrino mediante la estimulación de ciertas células para producir sus propios factores de progresión.⁽¹⁶⁴⁾

Es un estimulante poderoso de la agregación plaquetaria, estimula la agregación de leucocitos polimorfonucleares, la liberación de leucotrienos y enzimas lisosómicas y la generación de superóxido.

El PDGF-BB es un factor quimiotáxico para los eosinófilos, los neutrófilos y los monocitos. Promueve la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y su diapedesis.

En la mayoría de las circunstancias ejerce sus acciones mediante la estimulación de receptores de la superficie celular ligados a la proteína G. Se han detectado lugares de unión de alta fidelidad en las membranas plasmáticas de una cantidad de tipos celulares.

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) son una familia de proteínas del suero de una sola cadena que comparten un 49% de homología en secuencia con la proinsulina.⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁶⁾ Hay dos tipos, IGF-1 es una proteína de 70 aminoácidos, el IGF-2 es un péptido neutro de 67 aminoácidos.⁽¹⁶⁷⁾ Ambos factores tienen un 62% de homología uno con otro.⁽¹⁶⁸⁾ Son sintetizados por múltiples tejidos como el hígado, músculo liso y placenta, y son transportados en el plasma como un complejo junto a una proteína de unión específica.

En general, IGFs tiene similares actividades que insulina. Esto se debe a la homología en la secuencia de aminoácidos y a la similitud estructural en los receptores entre IGFs e insulina.

IGF-1 actúa como un factor de progresión en el ciclo celular.⁽¹⁶⁴⁾

Los factores de crecimiento fibroblástico (FGFS) son una familia de polipéptidos que son potentes mitógenos y quimioatrayentes para células endoteliales así como para una variedad de células mesenquimales: fibroblastos, osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷⁰⁾ También se ha visto que estos factores estimulan la angiogénesis y neovascularización *in vitro*.⁽¹⁷¹⁻¹⁷²⁻¹⁷³⁻¹⁷⁴⁾

Las dos proteínas más estudiadas son la FGF ácida (aFGF) y básica FGF (bFGF). Ambas están codificadas por genes de distintos cromosomas.⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁶⁾

La aFGF está relacionada con el factor de crecimiento de las células endoteliales. (También con factor II de crecimiento derivado del ojo, factor alfa de crecimiento unido a heparina, factor de crecimiento derivado del cerebro, factor de crecimiento derivado de la retina y factor de crecimiento astrogial).⁽¹⁷⁷⁾

La proteína bFGF tiene similares propiedades. (Está relacionada con el factor I de crecimiento derivado del ojo, factor beta de crecimiento unido a la heparina, factor de crecimiento derivado del condrosarcoma, factor de crecimiento derivado del hepatoma y factor 2 de astroglia).

Se cree que las proteínas FGFs estimulan a las células en reposo en G₀ para entrar al ciclo celular en G₁ y que se necesitan otros factores de crecimiento llamados de progresión, para estimular su tránsito desde G₁ a la fase S o fase de síntesis y para aumentar la síntesis de ADN y el crecimiento celular.⁽¹⁷⁷⁾

Los factores de crecimiento transformante (TGFs) son una familia de proteínas aisladas de los tejidos normales y neoplásicos.

Los dos polipéptidos mejor caracterizados de este grupo de factores de crecimiento son TGF alfa y TGF beta.⁽¹⁷⁸⁾

TGF alfa es una proteína de una sola cadena de aminoácidos que muestran un 42% de homología con el factor de

crecimiento fibroblástico, compite por el mismo receptor y estimula a las células epiteliales y endoteliales.⁽¹⁵⁸⁾

La TGF beta consta de dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro. Se han identificado tres formas de TGF beta que son TGF1, 2 y 3. Se sintetiza por múltiple tejidos, pero el hueso y las plaquetas son sus principales fuentes.⁽¹⁷⁹⁾

La TGF beta parece ser el principal regulador de la replicación y diferenciación celular.

Es bifuncional y puede estimular o inhibir el crecimiento celular. Además puede modular otros factores de crecimiento, tales como PDGF, TGF alfa, EGF y FGF, posiblemente alterando su respuesta celular o induciendo su expresión.

Inhibe la proliferación epidermal y estimula las células mesenquimales, la quimiotaxis y la proliferación fibroblástica.

Induce la proliferación de matriz extracelular en la mayoría de los sistemas de cultivo.

TGF beta tiene una acción tanto estimuladora como inhibidora sobre la proliferación osteoblastica.⁽¹⁸⁰⁻¹⁸¹⁾

Factores de crecimiento en la hematopoyesis

Eritropoyetina - Trombopoyetina - Interleuquina 3 - Interleuquina 2.

(182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196)

4.2 Citoqueratinas

Las citoqueratinas son unas proteínas intermedias filamentosas presentes en el citoplasma de las células eucariotas, quienes ayudan a mantener el citoesqueleto del citoplasma celular.

Es bien conocida la presencia de queratina en procesos de disqueratosis, en las displasias severas y carcinomas.

Constituyen el tipo más complejo de filamentos intermedios y su expresión está controlada por una compleja familia de multigenes. Son características de todas las células epiteliales, más abundantes en los epitelios estratificados.

Las citoqueratinas son importantes en las uniones célula - matriz y célula - célula en los epitelios, se coexpresan con las proteínas de los desmosomas o hemidesmosomas.

Han sido clasificadas y numeradas por Moll, en base a su peso molecular y a su comportamiento electroforético, como ácidas (Tipo I o A) y neutro - básicas (Tipo II o B).

La citoqueratina 20 es interesante ya que comienza a expresarse en los enterocitos cuando estos llegan a la superficie luminal del intestino, junto con otros elementos de diferenciación luminal como las disacaridasas de las microvellosidades. Por otra parte, la citoqueratina 7 jamás aparece en el intestino, estos elementos son de utilidad cuando se investiga el origen de un tumor maligno.⁽¹⁹⁷⁾

Queratinas epiteliales como la 8 - 18 y 19 fueron detectadas en tumores bien diferenciados, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciados.

En un estudio de la expresión de citoqueratinas 7, 8, 10, 14, 18 y 19⁽¹⁹⁸⁾ en 48 carcinomas espinocelulares de cervix uterino en estadíos II y III se observó: en el 41.7 % la cito

queratina 14 se añadió al patrón epitelial representando un nivel de diferenciación intermedio, mientras que el resto de los tumores exhibían una más pronunciada diferenciación escamosa y tenían un patrón de citoqueratina más completo incluyendo también la clase 10.

4.3 Factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina compuesta por 157 aminoácidos que circulan en la sangre. En general, el TNF estimula la proliferación de líneas neoplásicas

Se han descrito dos formas, el TNF alfa o caquectina elaborado por los monocitos y macrófagos, (primariamente reconocido como factor de necrosis y regresión de infecciones bacterianas), y el TNF beta o linfoxina elaborado por los linfocitos.

El TNF alfa llega a estar involucrado, directa o indirectamente, en procesos citotóxicos ya sea en tejidos fibroblásticos o epiteliales. Inmunológicamente se ha detectado activo en células de tejido conectivo de la piel de neonatos y adultos y en la mucosa oral. Es un conocido inductor de las moléculas de adhesión ELAM -1, (adhesión de los leucocitos a los endotelios vasculares de la microcirculación subepitelial y subepidérmica)

Ha sido encontrado dentro de los gránulos metacromáticos provenientes de mastocitos basales humanos, positivos para la reacción triptasa y quinasa.

Es pirogénico, afecta al metabolismo lipídico y modula varias funciones de las sinoviales, aumenta la fagocitosis y los citotóxicos - dependientes como función efectora de los

polimorfonucleares y de los eosinófilos Interviene como mediador endógeno de la activación de los endotelios. Para ciertos tumores ya formados es tóxico, en otros favorece la necrosis y hemorragia de los mismos.

Para determinar si el factor de necrosis tumoral y sus receptores hiperregulan las células tumorales, en una investigación⁽¹⁹⁹⁾ se midieron la distribución de los niveles del TNF alfa y beta y los receptores para el TNF en las células de un carcinoma espinocelular de cabeza y cuello y en especímenes de control.

Encontraron que el TNF estaba en sus niveles más elevados en los tejidos cancerosos cuando se los comparaba con los niveles de los tejidos normales.

El TNF contribuiría entonces en la regulación y activación de las células tumorales.⁽²⁰⁰⁻²⁰¹⁻²⁰²⁻²⁰³⁻²⁰⁴⁻²⁰⁵⁾

4.4 Virus oncogénicos

Se ha considerado la función de los virus oncogénicos en la etiología del cáncer a células escamosas de la mucosa bucal, cánceres de la cara y cuello.

Estudios actuales dan cuenta de su intervención en la aparición de algunos tumores, tal el caso del Papiloma Virus

Humano (HPV) asociado a los carcinomas de cualquier epitelio escamoso, el Epstein Bar Virus con el carcinoma nasofaríngeo y el Linfoma de Burkitt endémico.⁽²⁰⁶⁾

Los HPV son un grupo heterogéneo de virus DNA que se encuentran predominantemente en epitelios escamosos y que causan en el hombre y en amplio grupo de animales hiperplasias, papilomas y lesiones epiteliales escamoverrugosas.⁽²⁰⁶⁾

En la actualidad se han aislado más de 70 tipos diferentes de HPV, habiéndose concluido que algunos tipos de HPV son capaces de provocar alteraciones celulares.⁽²⁰⁷⁾

Concretamente los tipos 1, 5, 16, 18, 31, 33 y 35 inducen transformaciones en determinadas líneas celulares, entre las que se incluyen las células de rata 3Y1, C127, HIH 3T3.⁽²⁰⁸⁾

La relación existente entre los HPV y la oncogénesis humana es bien conocida en el campo de la ginecología. Actualmente se sabe que el 80 al 100 % de las neoplasias cervicales intraepiteliales, carcinomas in situ y carcinomas de las células escamosas francamente invasivos se asocian con genomas de HPV, demostrados por métodos de hibridación, en el cuello uterino.⁽²⁰⁹⁾

En un estudio de carcinomas epidermoides de lengua con técnica de hibridación, se detectó que el 42.9 % de los casos expresaron DNA de HPV.⁽²¹⁰⁾

Los HPV pueden actuar como promotores de la progresión tumoral necesitando la acción de otros factores iniciadores para activar la conversión de células normales diploides.⁽²¹¹⁻²¹²⁾

En 179 biopsias de mucosa oral, de 70 individuos, se detectaron⁽²¹³⁾ 6 mucosas orales normales con presencia de proteínas de HPV y 64 con displasia moderada y carcinomas a células escamosas.

La mutación del gen P53 en los exones 5, 6, 7 u 8 fue detectado en 37.5 de los pacientes con afecciones orales y en una biopsia de un individuo sano que era un fumador severo con presencia de HPV.

En 6 pacientes con lesiones orales, se encontraron ambos elementos el HPV 16 y mutaciones del gen P53 coincidiendo con 4 carcinomas pobremente diferenciados.

En un estudio sobre las implicaciones pronósticas de los HPV en leucoplasias orales⁽²¹⁴⁾, se analizaron éstas lesiones en 15 varones y 19 mujeres entre 16 y 74 años de edad, (con un grupo control de 6 varones y 7 mujeres con una edad media de 16 a 74 años de edad). Las leucoplasias estaban localizadas en lengua, paladar, piso de boca, trígono retromolar, mucosa yugal, gíngiva, labio y amígdala. Las muestras del grupo control fueron obtenidas de la papila gingival interdental.

Las leucoplasias fueron clasificadas según presentaran displasia epitelial en cualquiera de sus grados o sólo hiperqueratosis y / o acantosis. En este último grupo se incluyeron 18 casos, mientras que los 16 restantes presentaron displasia epitelial. Mediante la técnica de hibridación pudo demostrarse la presencia de HPV en las leucoplasias analizadas.

Las leucoplasias positivas expresaron HPV 6 y 11 en el 64.2% y 31, 33 y 35 en el 28.5%.

En 16 displasias orales, el 50% expresó HPV DNA+.

Las leucoplasias homogéneas expresaron HPV 6 y 11.

No expresaron HPV 16 y 18 y sí 31, 33 y 35 en 66%.

Las leucoplasias no homogéneas con displasia expresaron:

HPV 6 y 11 en el 37.5%.

HPV 16 y 18 en el 50%.

HPV 31, 33 y 35 en el 25%

Los autores arribaron a las siguientes conclusiones: 1- que, en la mucosa oral normal no se pudo aislar genomas del HPV, 2- el DNA de los HPV tipos 16 y 18 apareció con una frecuencia estadísticamente mayor en las leucoplasias displásicas que en las simples, lo que corrobora el peor pronóstico que imprime a las lesiones la presencia del virus.⁽²¹⁵⁻²¹⁶⁻²¹⁷⁻²¹⁸⁾

La idea de la relación existente entre los Herpes Virus Simplex tipo 2 y el carcinoma de la cavidad oral, se basarían en el hallazgo de anticuerpos anti Herpes Virus Simplex sérico integrado.⁽²¹⁹⁾

Actualmente la presencia de anticuerpos contra virus del herpes simple y ARN complementario de ADN en carcinomas espinocelulares de la cavidad bucal, constituye la mayor evidencia para una asociación entre Herpes Virus Simplex y carcinoma espinocelular de la mucosa bucal.⁽²²⁰⁻²²¹⁾

Paralelamente otros autores no encuentran ninguna reactividad con anticuerpos monoclonales, contra las proteínas específicas de los Herpes Virus Simplex en carcinomas espinocelulares de la cavidad bucal.⁽²²²⁻²²³⁻²²⁴⁻²²⁵⁾

4.5 Moléculas de adhesión

Deben tenerse en cuenta las moléculas de adhesión en el análisis sobre cáncer bucal: las interrelaciones de las células y la integridad de las matrices mediadas por dichas moléculas. Son uno de los parámetros morfológicos característicos que se alteran. Los cambios en las moléculas de adhesión pueden influenciar en el desarrollo de un tumor y sus metástasis (al permitir que las células neoplásicas invadan la membrana basal vascular y colonicen). Veremos qué papel desempeñan las moléculas de adhesión en la fisiopatología de los carcinomas a células escamosas.

Los principales componentes macromoleculares de las matrices extracelulares son tres tipos de proteínas: a) los proteoglucanos, b) las proteínas estructurales (principalmente el colágeno) y c) las proteínas de adhesión (como la laminina y la fibronectina entre otras).

El colágeno: además de formar una capa amorfa en la lámina basal de ciertos tejidos, más frecuentemente constituye las fibras colágenas y reticulares que se localizan en los espacios extracelulares. Estas fibras están compuestas por fibrillas que sirven de sostén mecánico para el tejido y representan superficies sobre las cuales pueden deslizarse las células.

El colágeno es sintetizado por las células mesenquimáticas y por casi todas las epiteliales.

Existen casi 20 tipos de moléculas de colágeno. El tipo I se encuentra en los conectivos densos, el tipo II se halla principalmente en el cartílago, el tipo III en los conectivos laxos, el tipo IV en la lámina basal.

Otro elemento a tener en cuenta es la fibronectina. Comprenden una familia de glucoproteínas diméricas

involucradas en las adhesiones célula - matriz y célula - célula.

Interviene en la migración celular, en la organización del citoesqueleto y en la diferenciación celular.

Posee numerosos sitios de fijación mediante los cuales se une al colágeno, la fibrina, la heparina y otras macromoléculas, proteínas de la membrana celular llamadas integrinas.

La liberación de fibronectina por la célula, contribuye a la formación de matrices extracelulares, que se encuentran en casi todos los tejidos. (226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238)

Las láminas basales tienen funciones de sostén, adhesión, filtro y regulación de importantes funciones celulares como el crecimiento y la diferenciación. Son producidas por múltiples tipos de células: epiteliales, endoteliales, musculares, nerviosas y otras.

Con el microscopio óptico son identificables por inmunohistoquímica o por PAS, como una delgada banda asociada a la superficie celular en la base de los epitelios o en otras ubicaciones.

El microscopio electrónico revela una estructura doble, con una lámina lúcida o lámina rara adyacente a la membrana plasmática y una lámina densa más alejada.

El principal componente de la lámina densa es El colágeno IV.

Otros componentes de la lámina basal son la laminina y los proteoglucanos.

La laminina es un componente abundante de todas las láminas basales de los tejidos. Es la primera proteína de la matriz extracelular que aparece en el embrión y puede detectarse en la etapa de mórula. En el curso de la embriogénesis influye de modo importante en la adhesión, migración, crecimiento y diferenciación celulares.

Las lamininas se asientan en la membrana basal y son reconocidas específicamente por sulfatos.⁽²³⁹⁾

A las láminas basales llegan los hemidesmosomas, su ultraestructura es similar a la de los desmosomas puntiformes, pero sólo corresponden a la mitad de estos últimos, ya que su mitad externa está relacionada a la lámina basal epitelial.

Las glucoproteínas transmembranosas de adhesión de los hemidesmosomas, favorecen la adhesión entre epitelio y corion

Las integrinas son proteínas o moléculas proteicas de adhesión que se encuentran formando puentes intercelulares. Son transductoras de señales ya que pueden producirse cambios llamativos tanto en el interior de la célula, a nivel del citoesqueleto, como en el exterior de la membrana plasmática y en la cubierta celular.

También afectan el movimiento de las células, y se debilitan y reducen cuando éstas experimentan transformación cancerosa.

La cubierta celular tiene en general un espesor de 10 a 20 nm y está en contacto directo con la hoja externa de la membrana plasmática y si se la considera como un producto de secreción de la célula que es incorporado a la superficie celular, sufre una renovación constante.

Tiene la capacidad de reconocer otras células similares en un tejido, de adherirse entre sí, de disociarse y reasociarse y de producir inhibición por contacto.

En todos los fenómenos de reconocimiento celular parece esencial la presencia de estas glucoproteínas específicas que forman parte de la cubierta celular.

Estas proteínas transmembranosas, son denominadas genéricamente, moléculas de adhesión celular y se expresan en la cubierta celular como receptores o integrinas

El rol de estas moléculas fue concebido, a fines de los 70, por Hynes y cols.⁽²⁴⁰⁾, analizando el paralelo de la relación de la fibronectina en el espacio extracelular y la actina en el espacio intracelular.

Considerando el proceso de invasión de un carcinoma, ha sido demostrado que la pérdida de expresión de la molécula de adhesión conocida como E - CADHERINA, es un evento temprano de la progresión del tumor.

Cuando se produce la malignización la degradación de los componentes de la matriz intracelular depende de la síntesis y liberación de una serie de enzimas proteolíticas tales como: colagenasas, factor activador del plasminógeno, catepsinas y otras metaloproteasas como la estromelisina.⁽²⁴¹⁻²⁴²⁻²⁴³⁾

Además algunos péptidos activos, generados por proteólisis directa, como fragmentos activos del componente críptico normal de las proteínas nativas y la liberación gradual de factores de crecimiento de la ECM residente, tales como TGF -beta, bFGF y otros, explicados anteriormente, favorecerían la destrucción y la invasión, un nuevo micro medio ambiente.

En la mayoría de los procesos patológicos toma lugar una típica reacción inflamatoria en los tejidos invadidos. El reclutamiento de elementos celulares como por ejemplo:

macrófagos y linfocitos T, caracterizan a la interfase invasiva representando una barrera para las metástasis.

La adhesión entre el linfocito T y las células neoplásicas involucra la interacción entre LFA - 1 (una beta 2 integrina presente en los linfocitos T citotóxicos) y ICAM 1 (una molécula de adhesión celular presente en las células neoplásicas).⁽²⁴⁴⁾

Después de su entrada a la circulación, las células neoplásicas viables deben ser resistentes a una serie de estrés hidrodinámicos. Las células neoplásicas retenidas en los lechos capilares de los órganos que serán colonizados, es el próximo paso a lo largo del proceso de progresión del tumor.

Aunque la base molecular de estos procesos no se conoce en detalle, en el presente la evidencia de crecimiento experimental implica en este fenómeno a las integrinas.

Selectinas: las células endoteliales poseen un grupo de glicoproteínas específicas, llamadas selectinas, involucradas en la progresión normal o tumoral⁽²⁴⁵⁻²⁴⁶⁾ tales como la ICAM - 1 / VCAM - 1, moléculas de adhesión de células endoteliales 1 y una Igg.⁽²⁴⁷⁾

Una vez detenidas, las células neoplásicas pueden reinvadir la membrana basal vascular, introduciéndose dentro del estroma intersticial del órgano que será colonizado.

La acción de las enzimas proteolíticas es fundamentales.⁽²⁴⁸⁻²⁴⁹⁾

Es digno de destacar un estudio⁽²⁵⁰⁾ que comparó el perfil de la adhesión entre: las células epiteliales del carcinoma espinocelular bucal con las de la mucosa normal en el cual se demostró el patrón de expresión de las moléculas de adhesión difería entre las células epiteliales normales y las células tumorales.

Aberraciones en los receptores de membrana de las células para la adhesión, en las células tumorales contribuyen al comportamiento biológico único e individual de los tumores ya que uno de los acontecimientos que primero se observa en una displasia es la pérdida de unión de las células entre sí o sea la destrucción de los desmosomas. Éstos son uniones intercelulares que se han mostrado como reguladores en ciertos tipos de carcinoma y que pueden jugar un rol en la supresión de la invasión y las metástasis.⁽²⁵¹⁾

La destrucción de la membrana basal, con la consecuente invasión al corion, se produce con la alteración de las integrinas ubicadas en los hemidesmosomas de la lámina lúcida y la lámina propias de la membrana basal.⁽²⁵¹⁻²⁵²⁻²⁵³⁻²⁵⁴⁻²⁵⁵⁻²⁵⁶⁻²⁵⁷⁻²⁵⁸⁻²⁵⁹⁻²⁶⁰⁾

4.6 Antioncogenes

De los denominados supresores de tumores o antioncogenes, el P53 es el más estudiado. Sin embargo es el gen más comúnmente mutado en el cáncer humano y es una anomalía frecuente en los carcinomas espinocelulares de la boca y en las lesiones precancerosas. El gen P53 es una fosfoproteína que regula la replicación del ADN, la proliferación celular y la muerte celular.

En condiciones de normalidad, actúa como un regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que, al mismo tiempo, actúa como factor de transcripción (promueve la expresión de los genes de otras proteínas reguladoras como la p21 y la p16).

Es interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis.

La proteína P53, producida por el gen supresor de tumores P53, estabiliza a la célula en la fase G1 del ciclo a fin de controlar la existencia de daños en el ADN; si éstos fueran peligrosos para las futuras células hijas, la célula progenitora es destruida por apoptosis por la misma proteína P53.

Las mutaciones del gen P53 hace que la célula pierda este control, de modo que la célula con el ADN dañado continúa su ciclo y da lugar a una estirpe celular que va acumulando errores en su genoma, propicios para la generación de tumores.⁽²⁶¹⁻²⁶²⁻²⁶³⁻²⁶⁴⁾

Localizado en el cromosoma 17p13.1, el gen P53 es el objetivo más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano.

Las mutaciones del P53 no se limitan a los tumores epiteliales.

Aunque en la mayor parte de los casos las mutaciones del P53 se adquieren en las células somáticas, se han descrito formas heredadas de alteraciones del P53, (la herencia de un alelo mutante de P53 en el Síndrome de Li - Fraumeni predispone a los individuos afectados a padecer cánceres).⁽²⁶⁵⁻²⁶⁶⁻²⁶⁷⁻²⁶⁸⁾

El papel central desempeñado por el gen supresor de tumores P53 ha sido confirmado por estudios en ratones en los que ha sido inactivado. Los animales homocigotos, para la pérdida de dos alelos P53, desarrollan diversos tumores cuando son adultos jóvenes.⁽²⁶⁹⁻²⁷⁰⁻²⁷¹⁻²⁷²⁾

Impiden la propagación de células dañadas genéticamente. En condiciones fisiológicas, P53 tiene una vida media muy corta. Una vez que las células son expuestas a agentes mutágenos, como productos químicos o irradiaciones, existen grandes cambios en P53. A través de modificaciones

posteriores a la transducción, el P53 se estabiliza, y se acumula en el núcleo.⁽²⁷³⁻²⁷⁴⁻²⁷⁵⁻²⁷⁶⁾

El tipo salvaje de P53 acumulado se liga al ADN y hace que las células se detengan en la fase G1 del ciclo celular, dándole tiempo para reparar el daño al ADN por el agente mutágeno. Si fracasan los mecanismos de reparación, el P53 desencadena la muerte celular por apoptosis. Por esto se lo denomina:

EL GUARDIAN DEL GENOMA.

Con la pérdida del P53 normal, las células, expuesta a agentes mutágenos, replican el ADN dañado, quedando las mutaciones fijas en el genoma.

La forma más frecuente de inactivación del gen P53 se produce por mutaciones. Estas proteínas anormales no ligan el ADN, pero tienen una vida media llamativamente larga.⁽²⁷⁷⁻²⁷⁸⁻²⁷⁹⁻²⁸⁰⁾

Los productos de ciertos oncogenes nucleares parecen inactivar la actividad supresora de tumor de P53 ligándose a él.

El P53 puede funcionar como un oncogen.

Ciertas formas mutantes del P53 no sólo pierden su función normal sino que también ganan la capacidad de unirse a la proteína del P53 normal y la inactivan. Las mutaciones de este tipo se denominan:

DOMINANTES NEGATIVAS

debido a que el alelo mutante actúa de forma dominante para anular o inutilizar el alelo normal.

La interacción con oncoproteínas virales puede estabilizar la proteína o inactivar su función.⁽²⁸¹⁻²⁸²⁻²⁸³⁻²⁸⁴⁻²⁸⁵⁻²⁸⁶⁻²⁸⁷⁾

El MDM2, es otro proto-oncogen. Puede estar asociado con el gen P53 pudiendo afectar negativamente su actividad funcional transcripcional.

Con el propósito de investigar la incidencia del MDM2 y su relación con la expresión del gen P53 en los carcinomas espinocelulares orales y lesiones precancerosas, se realizó un estudio⁽²⁸⁸⁾ donde la superexpresión del P53 y MDM2 fue detectada en 52 y 40 % de carcinomas espinocelulares orales respectivamente. La mutación del gen P53, ausente en epitelio oral normal, fue observada en un 31 % de los casos de carcinoma.

Los hallazgos sugirieron que la proteína MDM2 puede ser un mecanismo alternativo causando la disfunción de la proteína P53 en los carcinomas espinocelulares.

Otros estudios monoclonales:

1- Expresión de p34cdc2:

Se refieren a la expresión de p34cdc2⁽²⁸⁹⁾ (ciclo cinasa dependiente) en epitelio normal, hiperplásico, maligno y en tejido linfoideo.

El p34cdc2 citoplasmático se encontró en profases tempranas, en carcinomas espinocelulares orales en el citoplasma y en el núcleo durante la interfase. En neoplasias de alto grado de malignidad muestra una muy alta intensidad en el teñido y una alta proporción de células positivas.

2- Proteínas nucleares:

También se han investigado⁽²⁹⁰⁾ las proteínas de la matriz nuclear, su composición en carcinomas primarios espinocelulares de la laringe y de la cavidad bucal y en

metástasis cervicales de ganglios linfáticos. Fue demostrado que, el carcinoma de laringe ganaba 2 proteínas de la sustancia nuclear específicas, en comparación con epitelio escamoso no canceroso. Los núcleos celulares en los carcinomas espinocelulares mostraron una gran heterogeneidad, por lo cual los autores pudieron certificar que esas proteínas podían representar un potencial importante como biomarcadores.

El antígeno nuclear PCNA, antígeno nuclear de células proliferantes, es una proteína nuclear sintetizada en el estadio G1 y S del ciclo celular y puede ser detectado por la inmunohistoquímica como un marcador muy útil para la fracción proliferante de las células en los tejidos.

He seleccionado un trabajo publicado por Kudo Y et al⁽²⁹¹⁾ sobre la expresión de la proteína P27 kip1 y los roles clinicopatológicos en carcinomas espinocelulares orales.

La expresión de la proteína P27 kip1 fue estudiada inmunohistoquímicamente en 20 especímenes de mucosa oral normal, 22 de displasia epitelial oral y 70 carcinomas espinocelulares orales. Se analizó la correlación con los parámetros clinicopatológicos. Los resultados indicaron que, todos los especímenes de la mucosa oral normal y el 73% (16 de 22) de las displasias epiteliales orales tuvieron niveles altos de expresión para la P27 kip1. Esta expresión fue significativamente débil en carcinomas con metástasis en comparación con los que no las presentaban.

Se concluyó que la expresión reducida de P27 kip1 puede correlacionarse con el desarrollo y la progresión de carcinomas espinocelulares orales y puede ser un indicador de malignidad en estas neoplasias.

Un número de 83 carcinomas espinocelulares de laringe fueron estudiados⁽²⁹²⁾ por técnicas de inmunohistoquímicas para investigar la expresión de P53, P21 waf1 y cip1 y bcl-2.

Los resultados fueron correlacionados con los parámetros clinicopatológicos

En etapas 4 de enfermedad, tumores de gran tamaño (mayores a 3 cm), ganglios linfáticos positivos, extensión extranodal y la superexpresión de P53 (Fig.1) (en más del 75% de las células), se correlacionaron significativamente con la prognosis.

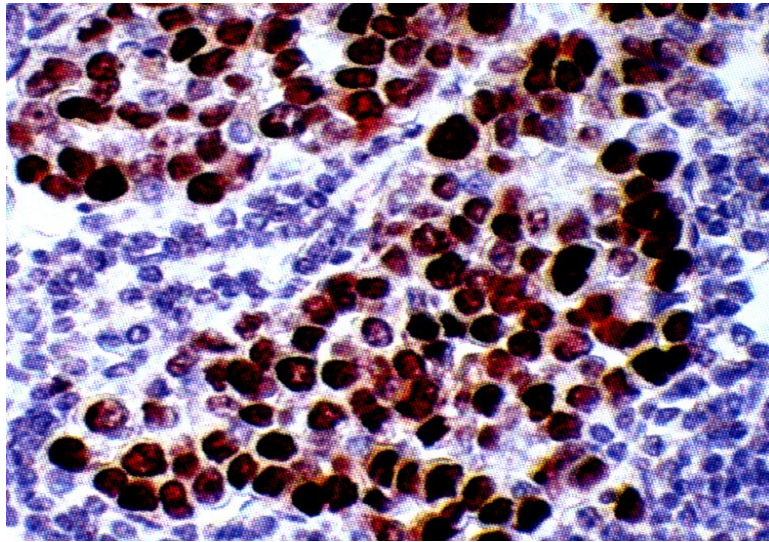


Fig. 1 Marcación positiva para proteína P53.

La expresión de bcl-2 se detectó en 23.1%, la de la P21 waf1 y cip1 en el 31% de los casos, ninguna de las dos tuvieron una correlación significativa con la prognosis.

El estado de los ganglios linfáticos y la superexpresión de P53 fueron los factores que se asociaron significativamente con la supervivencia.

Los investigadores llegaron a la siguiente conclusión: una alta expresión de P53 y nódulos linfáticos positivos fueron predictores independientes en los pacientes con carcinoma espinocelular de laringe. Estos factores pueden ayudar en el pronóstico y la clasificación de los pacientes para el tratamiento.

Otro estudio de Kuo MY et al⁽²⁹³⁾ fue examinada la P21 (oncoproteína) en secciones histológicas de carcinoma escamoso, displasia epitelial, hiperqueratosis epitelial y mucosa normal usando anticuerpos contra el ras P21 con la técnica de inmunoperoxidasa. Los investigadores observaron que no existe correlación entre la expresión del P21 y la edad del paciente, la localización del tumor, el tamaño del tumor, el estadio clínico o la diferenciación histológica. Si habría una significativa correlación positiva entre la expresión del P21 y el sexo del paciente o el estado regional de los nódulos linfáticos. También descubrieron una correlación positiva entre la expresión del P21 y los hábitos de fumar de los pacientes, lo mismo que mascar betel.

Los resultados indicaron que la superexpresión del gen ras P21 puede jugar un importante rol en la iniciación y progresión del carcinoma escamoso oral en pacientes fumadores o mascaradores de betel.

4.7 Teoría genética

En esta teoría participan tres genes importantes:

Oncogenes que se originan a partir de genes normales llamados proto - oncogenes cuyos productos proteicos son eslabones bioquímicos. La palabra oncogen, es generalmente usada para denominar al grupo de genes reguladores del crecimiento que contribuyen al desarrollo del cáncer. Se ha demostrado que existen genes de células humanas cuya secuencia de nucleótidos es homóloga a la de oncogenes de tumores víricos. Es decir, que la secuencia de los nucleótidos del RNA (*oncogen*) es complementaria de una de las cadenas del DNA humano, también llamado proto - oncogen. (294-295-296-297-298-299)

Estudios recientes demuestran que los proto - oncogenes celulares controlan el crecimiento y desarrollo celular y que sus alteraciones están relacionadas con el desarrollo del cáncer.⁽³⁰⁰⁾

1- Reproducción de la célula normal:

Las células se reproducen para hacer posible el crecimiento corporal y para reemplazar a las células que desaparecen por envejecimiento o por muerte programada.

(Para poder reproducirse, la célula duplica primero el contenido de su núcleo y de su citoplasma y luego se divide en dos. El ADN y las moléculas que lo acompañan se duplican durante la fase S del ciclo. Por su lado, la duplicación de los componentes del citoplasma abarca las fases G1, S y G2).

Poco antes de finalizar la fase G1 existe un momento de transición en el que la célula debe tomar (o no) la decisión de dividirse. Ese momento del ciclo recibe el nombre de punto de control G1 (o de arranque).⁽³⁰¹⁾

En el control de las divisiones celulares intervienen dos tipos de moléculas: 1) las ciclinas, cuyo nombre se debe a que en el curso de cada ciclo celular alternan un período de síntesis creciente seguido por otro de rápida degradación, y 2) las quinasas dependientes de ciclinas, que al ser activadas por ciclinas, fosforilan a moléculas cruciales para la división celular.

Existen varias clases de ciclinas, las principales corresponden a dos grandes grupos: las ciclinas G1 y las ciclinas mitóticas. En cuanto a las quinasas dependientes de ciclinas fueron identificadas dos: la *cdk2* y la llamada *cdc2*.⁽³⁰²⁾

Tomada la decisión de dividirse, la célula deja atrás la fase G1 e ingresa a la fase S, es decir comienza a replicar su ADN. Esto se debe a que una ciclina G1 activa a la quinasa *cdk2*, la cual inicia una cadena de fosforilaciones en sucesivas proteínas intermediarias, que culmina con la activación de algunas de las moléculas responsables de la **duplicación** del ADN.

La *cdk2* se activa sólo cuando la ciclina G1 alcanza determinado umbral de concentración, requisito para que las dos proteínas puedan unirse. A partir de ese momento ambas moléculas unidas componen un complejo proteico denominado factor promotor de la replicación (FPR). Los niveles de la *cdk2* se mantienen constantes durante todo el ciclo celular.

En la fase S normal, el ADN se replica solamente una vez, ya que si así no lo hiciera, las células hijas tendrían un número anormal de cromosomas.

La pausa impuesta por la fase G2 le provee a la célula un lapso durante el cual actúan determinados mecanismos de seguridad para controlar (antes de que la célula se divida) si las moléculas de ADN han completado su replicación y, en los casos que corresponda, si fueron reparadas. Además, en la fase G2 debe completarse la duplicación de los componentes citoplasmáticos.

Superados tales controles, comienza la fase M.

Intervienen la *cdc2* y una ciclina mitótica, que comienza a sintetizarse a partir de la fase G2. Cuando la ciclina alcanza un umbral de concentración, se une a la *cdc2*; ambas componen un complejo denominado factor promotor de la mitosis (FPM). Activada por la ciclina, la *cdc2* fosforila (directamente o a través de moléculas intermediarias) a diversas proteínas que cumplen funciones esenciales en la consumación de la mitosis, por ejemplo, algunas proteínas asociadas a los filamentos de actina y a los microtúbulos del citoesqueleto, las láminas de la lámina nuclear, la histona H1, etc.

Como consecuencia de la fosforilación de éstas suceden 4 eventos:

- 1- *Se desintegra el armazón de filamentos de actina, de modo que la célula pierde contacto con sus vecinas (o con la matriz extracelular) y se vuelve esférica. (Más tarde, otros filamentos de actina participan en la citocinesis).*
- 2- *Se desarman los microtúbulos interfásicos, pero otros se nuclean para dar lugar a las fibras del huso mitótico.*
- 3- *Se disgrega la lámina nuclear y con ella la envoltura del núcleo.*
- 4- *Se modifica la forma cuando la histona H1 se asocia al ADN, lo que lleva al enrollamiento y compactación de los cromosomas.*

Estos y otros fenómenos mitóticos se revierten al concluir la división celular, ya que las proteínas que los protagonizan se desfosforilan al desactivarse la cdc2 (esto sucede cuando la concentración de la ciclina mitótica cae a un nivel inferior).

La inactivación del FPM tiene lugar entre la metafase y la anafase, aunque se produce sólo si la totalidad de los cinetocoros se han ligado a los respectivos microtúbulos del huso mitótico.

Cada una de las células hijas surgidas de la mitosis ingresa a la fase G1 de la interfase y, si es inducida nuevamente por un factor estimulante de la proliferación celular, repite el ciclo seguido por la célula predecesora y se vuelve a dividir. En caso contrario, su fase G1 se prolonga y la célula se retira del ciclo, por lo que dicha fase pasa a llamarse G0.

El ritmo de reproducción varía de acuerdo con el carácter particular de cada tipo celular y de las sustancias inductoras provenientes del exterior, sea de células vecinas (secreción paracrina) o de grupos celulares distantes (secreción endocrina). Cada clase de inductor actúa sobre un receptor específico, a partir del cual su mensaje es conducido en el interior de la célula por una cadena de moléculas intermediarias. Las sustancias inductoras de la proliferación celular actúan en el momento del ciclo llamado punto de control G1.

Entre las moléculas orgánicas que actúan como inductoras de la multiplicación celular se encuentran: la somatomedina, los factores de crecimiento, factores hemopoyéticos.

La secreción de las sustancias inductoras es regulada por mecanismos que tienden a mantener un número adecuado y más o menos constante de células de cada uno de los tipos celulares.

2- Reproducción anormal - Mutación - Malignización:

El cáncer está ligado a alteraciones en ciertos genes llamados proto - oncogenes o defectos en los genes denominados supresores de tumores.

El cáncer no se genera a partir de células normales que se transforman en malignas en forma explosiva. Surge después que sucesivas generaciones de células pasan por progresivos estados precancerosos como consecuencia de la acumulación de alteraciones genéticas en sus genomas (mutaciones), al cabo de las cuales la enfermedad se instala en un grupo de células descendientes.

Los oncogenes son la versión defectuosa de los proto - oncogenes, se transcriben desmesuradamente, lo que da lugar a cantidades excesivas de sus producto, o la generación de productos aberrantes. En ambos casos la consecuencia es un aumento descontrolado de la proliferación celular.

Un solo alelo alterado de un proto - oncogen es suficiente para cambiar el fenotipo de una célula normal por uno de una célula cancerosa. (303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322)

Las mutaciones genéticas más comunes consisten en la sustitución de un nucleótido por otro, en la pérdida (delección) de uno o varios nucleótidos, o en la inserción (intercalación) de uno o varios nucleótidos en la molécula de ADN. Esto genera un cambio en la información genética y lleva a la producción de una proteína distinta de la esperada o a su falta de producción.

Existen tres grupos de agentes ambientales que al actuar sobre las células inducen la aparición de mutaciones: 1) los químicos, 2) las radiaciones ionizantes, y 3) ciertos virus capaces de introducir piezas de ADN foráneo en los genes.

Por lo tanto el proceso de la carcinogénesis comprende dos etapas. La primera corresponde a la mutación celular, en donde actúan distintos carcinógenos como el tabaco, alcohol, radiaciones, radicales libres, etc. sobre los proto-oncogenes transformándolos en oncogenes y alterando el DNA celular.

Una vez mutada la célula empieza a reproducirse. En el período G1 actúan los factores de crecimiento inhibiendo el ciclo y provocando una sustitución oncogénica que dará origen a las células tumorales (*inmortales*), esta segunda etapa se denomina malignización.

Es interesante la ausencia de acoplamiento entre las células cancerosas y su incapacidad para comunicarse con células normales. Se presume que aquéllas tienen un defecto genético que interrumpe el paso de las moléculas que controlan el crecimiento.

Las células cancerosas se distinguen por un crecimiento incontrolado, con invasión de otros tejidos y diseminación a otros sitios del organismo para producir tumores secundarios. En cultivo muestran más movilidad electroforética, debido al mayor número de cargas negativas derivado del abundante contenido de glucosaminoglucanos en la cubierta celular. En células cancerosas transformadas se advierte la desaparición de ciertas proteínas de la membrana y un mayor aumento de la captación de glucosa. La proteasa secretada por la célula cancerosa puede actuar sobre el plasminógeno y activarlo a plasmina.

Una diferencia importante entre las células normales y las cancerosas atañen al metabolismo del hierro e iones de metales esenciales. El transporte y la entrega del hierro a las células se efectúan principalmente por medio de la transferrina, una glucoproteína que se encuentra en el

plasma sanguíneo que fija el metal y lo asocia con receptores de transferrina específicos en la membrana celular.

Luego de su penetración en la célula, el hierro se fija a otras proteínas, como la ferritina, y es depositado para ser usado por muchos sistemas enzimáticos. La transferrina es esencial para el crecimiento de las células normales.

Las células transformadas por virus oncogénicos secretan un agente de bajo peso molecular, llamado factor de crecimiento siderofílico, que tiene una gran capacidad de fijación del hierro, al actuar como agente quelante, y de transporte del metal en el interior de la célula.

En una célula normal, los receptores del complejo transferrina - metal son sintetizados e integrados en la membrana. En una célula transformada, los factores de crecimiento sideróforos son liberados al medio, donde se unen al metal compitiendo con la transferrina. El complejo sideróforo - metal es transportado entonces hacia el interior de la célula. Las células cancerosas, mediante este mecanismo, pueden disminuir su dependencia de la transferrina y son capaces de competir con las células normales por los iones metálicos esenciales.

En células cultivadas en proceso de transformación maligna se observa la falta o sensible reducción de fibronectina, esto podría explicar la tendencia de las células cancerosas a romper las conexiones con otras células, a invadir localmente los tejidos y a hacer metástasis. (323-324-325)

5. Análisis de los elementos de juicio para la clasificación y técnica de diagnóstico.

5.1 Características clínicas

El aspecto clínico del carcinoma espinocelular es variable, puede presentarse en forma endofítica o ulcerosa (Fig.1), exofítica o vegetante (Fig.2), endoexofítica o ulcerovegetante (*mixta*) (Fig.3) y tumoral (Amamelonada) (Fig.4).

La forma endofítica está representada por una úlcera indolora de bordes evertidos (no en la generalidad de los casos), consistentes, indurados, fondo queratósico, necrótico, sucio y a veces sangrante, de base indurada (por la infiltración). Ésta será de magnitud proporcionada a la 1) agresividad en profundidad de la lesión, 2) al tiempo de evolución y, 3) a la viabilidad de los tejidos.

La forma exofítica se presenta con una superficie abollonada, papilomatosa, vegetante, indolora y de crecimiento más lento aunque progresivo y persistente.

En la presentación mixta se combinan las formas anteriormente mencionadas.

Otras apariencias de esta neoplasia maligna se manifiestan en forma de placas queratósicas leucoplasiformes, o placas rojas eritroplasiformes.

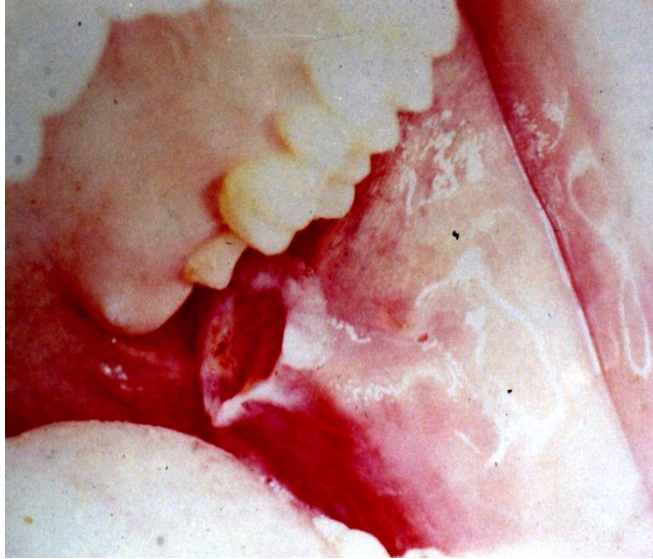


Fig.1 Lesión endofítica o ulcerosa.

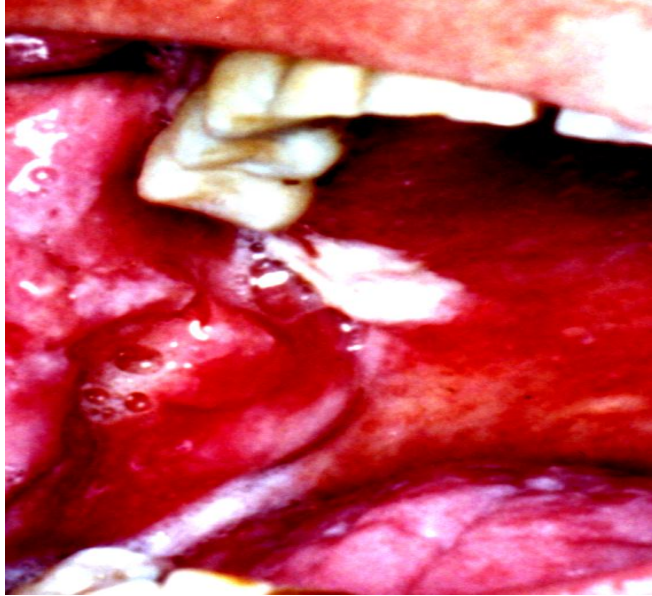


Fig.2 Lesión vegetante. Obsérvese la lesión leucoplásica del paladar.

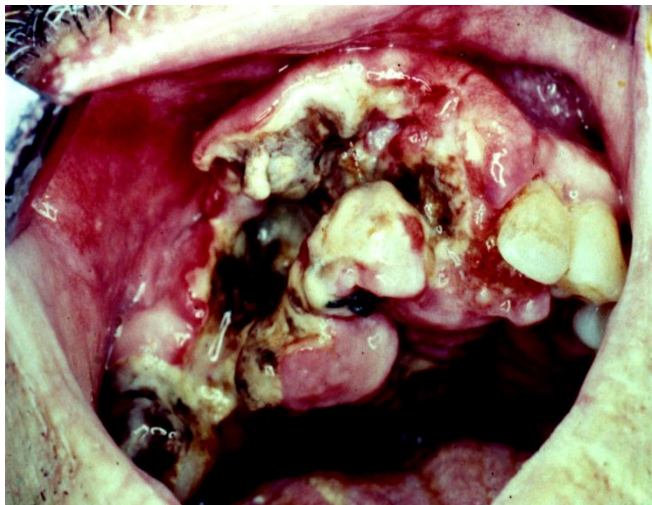


Fig.3 Lesión mixta o ulcerovegetante



Fig.4 Lesión tumoral o mamelonada

Los siguientes signos clínicos deben ser considerados con gran sospecha:

- a) Cualquier úlcera de la mucosa que no cicatrice con una terapia adecuada y para la cual no se pueda establecer otro diagnóstico.
- b) Induración de cualquier lesión mucosa.
- c) Fungación / crecimiento de los tejidos produciendo una superficie elevada en forma de coliflor o una protuberancia.
- d) Fijación de la mucosa a los tejidos subyacentes, con pérdida de la movilidad normal.
- e) Falta de cicatrización de un alvéolo dental o de cualquier otra herida.
- f) Movilidad de una pieza dentaria sin causa aparente.
- g) Dolor / parestesia sin causa aparente.
- h) Disfagia para la cual no puede hacerse otro diagnóstico.
- i) Las manchas blancas / rojas de la mucosa son consideradas comúnmente como lesiones potencialmente malignas, pero ocasionalmente pueden constituir la manifestación clínica de una lesión maligna.

5.2 TNM

El compromiso de los ganglios puede estar presente según la evolución del tumor. Siempre deben palparse los ganglios linfáticos de cabeza y cuello como parte del examen clínico. El aumento de tamaño de uno o más nódulos puede ser una respuesta a la neoplasia debido a un tumor ulcerado, pero también puede indicar una metástasis, especialmente si son múltiples, duros, si se encuentran fijos a la piel o a estructuras más profundas. El grupo exacto de ganglios afectados va a depender de la ubicación del tumor primario, pero los ganglios submaxilares, seguidos de los cervicales profundos superiores, medios e inferiores son los que se encuentran comprometidos con mayor frecuencia cuando existen lesiones intraorales. Mientras mayor sea el número de grupos ganglionares comprometidos y más inferior su ubicación en el cuello, mayor es la gravedad del pronóstico para el paciente, ya que esto indica una propagación más extensa. El estudio y evaluación de la adenopatía maligna es importante a fin de establecer el pronóstico y el tratamiento.⁽¹⁵³⁾

Es interesante mencionar un estudio específico que se realizó con el objeto de detectar metástasis linfáticas.⁽³²⁶⁾ Se seleccionaron ganglios linfáticos cervicales de 11 pacientes con carcinoma espinocelular de la cavidad bucal. Los resultados fueron comparados con los hallazgos clínicos, histopatológicos y con los datos de las historias de los pacientes estudiados. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, los predictores positivos y negativos. Se llegó a la conclusión final que las metástasis de la cavidad bucal pueden ser visualizadas con una alta sensibilidad y

especificidad y, en forma adicional, pueden ser utilizadas para la futura evaluación de la malignidad del cuello.

Clasificación TNM:

Los sistemas de clasificación son todos clínicos, basados en la mejor estimación posible del grado de la enfermedad antes del tratamiento. La evaluación del tumor primario se basa en la inspección y palpación cuando sea posible, y tanto por examen de espejos indirectos como por endoscopia directa cuando sea necesario. El tumor debe confirmarse histológicamente, y pueden incluirse otros datos patológicos obtenidos en la biopsia. Las áreas de drenaje ganglionar correspondiente se examinan mediante palpación cuidadosa. La información de los estudios de imágenes de diagnóstico se puede utilizar en la clasificación. Las imágenes por resonancia magnética ofrecen una ventaja sobre la tomografía computarizada en la detección y localización de tumores de la cabeza y cuello y para distinguir los ganglios linfáticos de los vasos sanguíneos.) Si un paciente tiene recidivas, deberá hacerse una reclasificación completa para seleccionar la terapia adicional apropiada.⁽³²⁸⁻³²⁹⁾

La clasificación TNM se utiliza para los tumores malignos y ayuda en la planificación del tratamiento, permite determinar el pronóstico, contribuye en la evaluación de los resultados del tratamiento, facilita el intercambio de información entre los distintos centros de tratamiento y contribuye a la investigación permanente sobre el cáncer humano.⁽³³⁰⁾

La clasificación se basa en la estimación de:

1. T: extensión del tumor: TIS: tumor in situ; T0: no hay evidencia de tumor; T1: tumor igual o menor a 2 cm; T2: tumor de 2 a 4 cm; T3: tumor mayor a 4 cm; T4: tumor masivo.
2. N: estado de los ganglios linfáticos regionales: N0: no se palpan ganglios linfáticos regionales; N1: ganglios homolaterales móviles menores a 3 cm; N2: ganglios contralaterales o bilaterales móviles mayores de 3 cm y menores a 6 cm; N3: ganglios fijos por lo menos uno mayor a 6 cm.
3. M: presencia o ausencia de metástasis: M0: no hay signos de metástasis a distancia; M1: existen metástasis a distancia.

Etapas clínicas:

Etapas 0

Se define con el siguiente grupo TNM:

Tis, N0, M0

Etapas I

Se define con el siguiente grupo TNM

T1, N0, M0

Etapas II

Se define con el siguiente grupo TNM

T2, N0, M0

Etapas III

Se define con el siguiente grupo TNM

T3, N0, M0

T1, T2, T3, N1, M0

Etapas IV

Se define con el siguiente grupo TNM

T4, N0 o N1, M0

Cualquier T, N2 o N3, M0

Cualquier T, Cualquier N, M1 (331-332)

Carcinoma de labio:

Se originan de manera habitual en el labio inferior e infiltran el músculo orbicular tempranamente, sin embargo tiene un curso indolente con progresión muy lenta.

Tiene una gran incidencia y generalmente se asocia con queilitis actínica crónica. El daño actínico se manifiesta por cambios epiteliales en la mucosa y alteraciones de las fibras elásticas (*elastosis solar*), cuya intensidad está en relación directa con la cantidad de radiación solar recibida. Los cambios epiteliales que van desde simples displasias hasta el carcinoma epidermoide, se acompañan de un infiltrado inflamatorio en la submucosa.

Son útil, en este sentido, nuevamente los estadios inmunohistoquímicos, mediante el marcador de antígenos epitelial de membrana (EMA), el cual se expresa positivamente en presencia de atípías y no en células normales.

Otro estudio interesante es el relatado por Delgado García AC y col.⁽³³³⁾ sobre 50 casos correspondientes a lesiones precancerosas y cancerosas. En éstas se utilizó la expresión y la intensidad del EMA. Este fue positivo en el 9 % de los casos. La expresión fue, focal fundamentalmente en las lesiones con cambios displásicos y, difuso en los casos de carcinoma. Se observó una intensidad leve en todos los especímenes, mientras que fue intensa exclusivamente, en los carcinomas invasores.

El carcinoma de labio es una malignidad relativamente común de la zona de cabeza y cuello. Es generalmente curable comparado con tumores de otras partes de esta región. Da metástasis regionales y tiene recurrencia local, aunque se han registrado muertes por esta enfermedad.

Una revisión de 1252 pacientes⁽³³⁴⁾, diagnosticados con cáncer de labios en el período comprendido entre 1940 y 1987, fueron seleccionados para registrar la identificación, el rango y las variables del pronóstico, incidencias diferenciales y sitio de predilección en mujeres y hombres, y examinados en correlación con el lugar del tumor y el diagnóstico histopatológico. Fueron buscados el tamaño del tumor, la presencia de adenopatías, la localización en el otro labio y márgenes inadecuados quirúrgicos. Estos parámetros tuvieron un impacto negativo o, determinaron la sobrevida de los pacientes.

Los resultados fueron 21 % de cáncer de labios superior en pacientes de sexo femenino y sólo 3% en los hombres.

Los carcinomas a células basales tuvieron una prevalencia del 13% entre los de labio superior y menos de 1% en el labio inferior.

Las recurrencias se desarrollaron en un 15.1% de los pacientes y estuvieron fuertemente asociadas con el tamaño del tumor y la pobre diferenciación. Las recurrencias locales estuvieron asociadas con una sobrevida determinada de 78%, mientras que los pacientes que tuvieron recurrencias regionales tuvieron una sobrevida de un 52%.

Estos datos soportan el tratamiento agresivo para los tumores de labio mayores de 3 cm, con alto grado de tumoración, para tumores asociados con linfadenopatías cervicales y para tumores del labio superior y de la comisura.

Los cánceres de labios son menos agresivos en las mujeres. La presentación clínica es variada pudiéndose observar en forma de lesión leucoplásica, eritroplásica, exofítica o ulcerosa. Siendo de mejor pronóstico en el labio inferior que en el superior.

Hay una consideración variable en la apariencia clínica del cáncer de labio, que depende en especial de la duración de la lesión y de la naturaleza del crecimiento. El tumor usualmente empieza en el borde bermellón del labio hasta un lado de la línea media. Con frecuencia comienza como un área pequeña de engrosamiento, induración y ulceración o irregularidad de la superficie. Conforme se hace más grande la lesión se crea un defecto pequeño parecido a un cráter (Fig.5) o se produce un crecimiento exofítico, proliferativo del tejido tumoral. Algunos pacientes presentan grandes masas fungales en un tiempo relativamente corto, mientras que en otros la lesión progresa con lentitud.

Por lo general, el carcinoma de labio es lento para producir metástasis, y puede desarrollarse una lesión masiva antes de que haya signos de afección de ganglios linfáticos regionales. Sin embargo algunas lesiones, en particular las más anaplásicas, pueden producir metástasis tempranas. Cuando ocurren metástasis, por lo regular es ipsilateral y afecta a los ganglios submaxilares o submentales. Se puede presentar metástasis contralateral, en especial si la lesión está cerca de la línea media del labio donde hay un drenaje cruzado de los vasos linfáticos.

La mayor parte de los carcinomas de labio son lesiones bien diferenciadas, se clasifican a menudo como carcinoma de grado I.

El diagnóstico diferencial se plantea con el queratoacantoma, éste da una imagen histológica pseudoepiteliomatosa, por lo cual la confusión es posible, aún con el estudio microscópico. Su evolución y crecimiento suele ser más rápido hasta alcanzar el máximo y detenerse. Luego puede retroceder y desaparecer dejando una cicatriz.

El centro de la lesión presenta un tapón de queratina característico.⁽¹⁻³³⁵⁻³³⁶⁻³³⁷⁻³³⁸⁻³³⁹⁻³⁴⁰⁻³⁴¹⁾

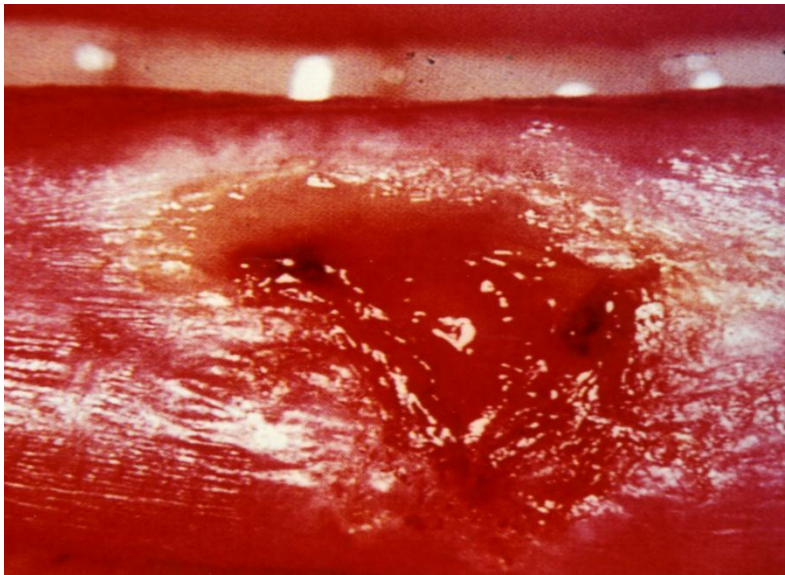


Fig.5 Carcinoma a células escamosas de semimucosa labial.

Cáncer de lengua:

Es más frecuente en los hombres entre 60 y 80 años. Es menos común en mujeres, excepto en ciertas zonas geográficas, principalmente en países escandinavos, donde la frecuencia de todos los carcinomas intrabucales en la mujer es alta debido a la elevada frecuencia del Síndrome de Plummer Vinson preexistente.

La leucoplasia es una lesión común de la lengua que muchas veces está asociada con el cáncer lingual (Fig 6). No es raro observar lesiones típicas de carcinoma en las zonas leucoplásicas; por el contrario muchas leucoplasias persisten durante años sin que haya una transformación maligna, y en varios casos de carcinomas de lengua se desarrollan sin que haya signos de leucoplasia.

Contribuyen en el desarrollo del carcinoma lingual la mala higiene bucal, traumatismo crónico, alcoholismo y tabaquismo. Estos dos últimos y la mala higiene son los más predominantes. Se ha observado un número importante de casos en los cuales el cáncer de lengua se desarrolla en un sitio que corresponde exactamente a una fuente de irritación crónica como lo es un diente cariado o roto, o una prótesis desadaptada.

Puede localizarse en el tercio anterior como una tumoración indolora e indurada, en el dorso, cara ventral o bordes, o en el tercio posterior, en donde aparece dolor más tempranamente.

En Francia (Flamant y col., 1964) se comprobó que existe una incidencia significativamente más grande de tumores en el lado izquierdo que en el derecho. La diferencia fue significativa para los bordes, la base y los cánceres masivos, pero no para la superficie ventral.

Cuando se localiza en el borde lateral infiltra los músculos linguales; en ocasiones profundamente. Esta infiltración sólo puede demostrarse por medio de la palpación. Puede ocurrir también la extensión dentro de la base de la lengua; esta situación conlleva un mal pronóstico. El tumor puede extenderse al piso de la boca (Fig.7), llevando en los casos avanzados a la fijación total de la lengua.

De manifestación clínica variada: puede ser vegetante (los tumores exofíticos muestran un menor grado de infiltración), ulceroso, mixto o con el aspecto de eritroplasias o leucoplasias.

El signo más común del carcinoma de lengua es una masa o úlcera no dolorosa, aunque en la mayoría de los pacientes la lesión finalmente se hace dolorosa, en especial cuando se infecta de manera secundaria. El tumor puede empezar como una úlcera indurada en forma superficial con bordes ligeramente elevados y proceder ya sea a desarrollar una masa exofítica fungosa o infiltrarse a capas más profundas de la lengua, y producir fijación e induración sin mucho cambio superficial.

En casos raros donde el carcinoma se presenta en el dorso de la lengua, es común que sea un paciente con antecedentes de glositis sifilítica.

Las lesiones en el borde lateral están distribuidas por igual entre la base de la lengua, el tercio anterior y la porción media.

Las lesiones que están cerca de la base de la lengua son particularmente engañosas, ya que pueden ser asintomáticas hasta que están bastante avanzadas. Incluso sólo presentan manifestaciones, como por ejemplo, una garganta ulcerada y disfagia. El sitio específico del desarrollo de estos tumores tiene gran importancia porque las lesiones localizadas en la porción posterior de la lengua

en general tienen un grado más alto de malignidad, forman metástasis más temprano y ofrecen un pronóstico bastante malo, en especial por su inaccesibilidad al tratamiento.

El carcinoma espinocelular de la lengua tiende a ser poco diferenciado, ocasionalmente pueden verse lesiones muy diferenciadas, pero son raras.

Presenta adenopatías en forma más temprana que el cáncer de labio. Las lesiones metastásicas en los ganglios cervicales suelen ser tempranas, sin necesidad de que la extensión local sea pronunciada. Pueden ser ipsilaterales, bilaterales o, debido al drenaje linfático cruzado, contralaterales respecto a la lesión de la lengua. Los ganglios linfáticos que están tomados con mayor frecuencia son los subdigástricos, seguidos por los del triángulo submandibular y los medioyugales. Es raro que participen los ganglios submentonianos, yugulares inferiores y cervicales posteriores (Lindberg). Las metástasis en los ganglios linfáticos son más comunes en las lesiones localizadas en la base de la lengua.

Está indicado el vaciamiento del cuello por las metástasis tempranas de las lesiones de la lengua, un alto porcentaje de ganglios son positivos histológicamente para cáncer, aún cuando no son palpables clínicamente.

Empleando la clasificación TNM, la mayoría de los cánceres de lengua miden 2 cm o más de diámetro en el momento en que se los diagnostica. En una investigación estadounidense, el 20% de 1.289 cánceres de lengua fueron mayores de 5 cm (Frazell y Lucas). En este mismo estudio, un hallazgo típico en la mitad de los pacientes fue la propagación directa al piso de la boca, cresta alveolar, paladar blando, pared faríngea o laringe. El sitio del tumor reviste importancia para determinar la probable extensión del carcinoma espinocelular de la lengua. Así, Easson y

Palmer comprobaron que, más del 60% se confinaron a la etapa I y sólo el 7.6% estaban en la etapa IV. Sobre 149 pacientes que se presentaron con tumores en el tercio posterior, el 43% ya estaban en etapa IV y sólo el 22% en la etapa I.

El diagnóstico puede plantear dudas con la úlcera traumática o la leucoplasia. La supresión de un agente agresivo evidente (borde dentario agudo, etc.), seguida de rápida regresión de la lesión habla a favor de las últimas; de lo contrario, es imprescindible la biopsia inmediata. Cuando la lesión es ulcerovegetante e infiltrante, el diagnóstico clínico parece obvio. Sin embargo, deben tenerse presentes las lesiones similares de las micosis profundas (blastomicosis, histoplasmosis) que pueden inducir a error. El pronóstico del cáncer de lengua no es bueno. Aunque las estadísticas varían, el índice de curación en 5 años por lo general es menor de 25%.

El factor más importante que afecta el pronóstico de los pacientes es la presencia o ausencia de metástasis cervicales, lo que hace de vital importancia el diagnóstico precoz. (1-335-337-338-339-340-341-342)



Fig.6 Carcinoma del dorso lingual asociado a leucoplasia.



Fig.7 Carcinoma de lengua y piso de boca.

Cáncer del piso de la boca:

Es una enfermedad de personas de edad mediana a avanzada. Más frecuente en los hombres, especialmente fumadores de pipa o cigarrillos.

Se origina en forma típica en el segmento anterior a uno u otro lado de la línea media y tiene un patrón de diseminación confuso hacia el periostio de la mandíbula y, desde allí, a lo largo del hueso, pudiendo a menudo llegar a distancias significativas. La invasión al hueso es un hecho de consideración, así como la invasión de la base de la lengua a través de su superficie inferior. Las grandes lesiones pueden propagarse a la piel submentoniana.

Se presenta en forma eritroplásica homogénea o nodular o, como una úlcera indurada de tamaño variable (Fig.8), situada en un lado de la línea media, indolora o acompañada de dolor. En los casos incipientes, el carcinoma del piso de la boca puede no dar síntomas. A medida que la lesión progresa, algunos pacientes sienten un bulto en la boca o una sensación de malestar; en otros casos, pero menos numerosos, se quejan de un dolor que, en ocasiones, se localiza en el oído.

También puede ocurrir salivación excesiva, ligera dificultad para hablar o limitación de los movimientos de la lengua.

El hallazgo clínico más frecuente es una lesión ulcerada de bordes elevados que se presenta con bastante más frecuencia en la porción anterior del piso (cerca del frenillo lingual) que en el área posterior. La base de la úlcera presenta una superficie granular gris rojiza de aspecto indolente, que muchas veces no está esfacelada. En ocasiones se presenta como una pequeña lesión ulcerada inconspicua.

Por su posición, con mucha frecuencia ocurre extensión temprana dentro de la mucosa lingual de la mandíbula y dentro de la propia mandíbula así como dentro de la lengua. Puede invadir a los tejidos más profundos e incluso extenderse dentro de las glándulas submaxilares y sublinguales.

En la mayoría de las series publicadas los pacientes parecen presentarse con un tumor en etapas avanzadas. En un estudio australiano (Fleming) y en otro estadounidense (Kolson y col.) que comprendieron 148 y 108 pacientes, respectivamente, el 78% y el 70% de los casos se presentaron con tumores T3 y T4, en el 46% la lesión ya había tomado los ganglios linfáticos cuando se hizo el examen clínico.

Las metástasis del piso de la boca se encuentran con más frecuencia en los ganglios linfáticos del grupo submaxilar, y debido a que la lesión primaria se presenta cerca de la línea media, donde hay un drenaje linfático cruzado, también es frecuente que estén tomados los ganglios subdigátricos. Los ganglios submentonianos están tomados no pocas veces, es raro que se afecten los ganglios medioyugales, yugulares inferiores y cervicales posteriores. Son frecuentes las metástasis contralaterales.

En sus primeros estadios, como lesión eritro o leucoplásica, sólo la biopsia puede revelar la presencia del carcinoma. Cuando ya se ha transformado en una lesión ulcerosa o ulcerovegetante, y más aún cuando invade la lengua, el reborde o la mandíbula, el diagnóstico clínico es evidente. La deformación del cuello, en éste último caso, debe diferenciarse de una adenopatía metastásica.⁽¹⁻³³⁵⁻³³⁷⁻³³⁸⁻³³⁹⁻³⁴⁰⁻³⁴¹⁾

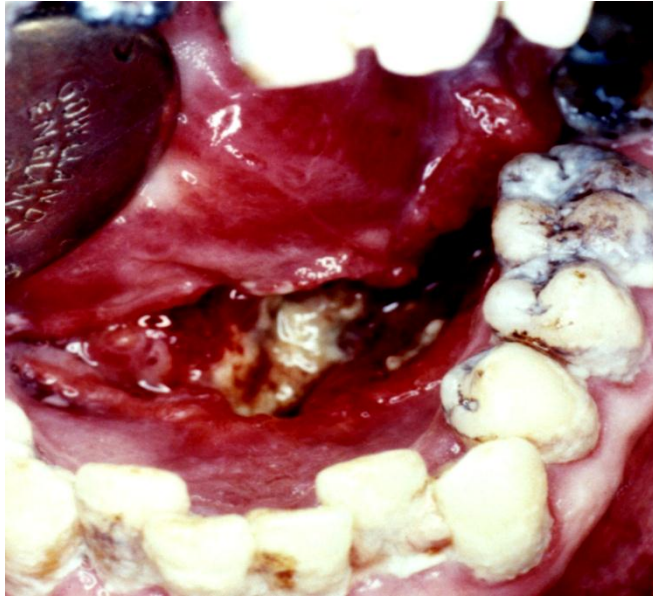


Fig.8 Carcinoma de piso de boca.

Carcinoma Espinocelular de la mucosa yugal:

Varios factores son de importancia indiscutible en la génesis del carcinoma de la mucosa yugal, éstos incluyen el uso de tabaco para mascar y el hábito de mascar la nuez de betel. Es una observación clínica bastante común que el carcinoma se desarrolle donde la persona masca el tabaco durante años, mientras que el carrillo opuesto sea normal. Como la nuez de betel contiene tabaco así como otras sustancias, incluyendo cal apagada, se explica la frecuencia elevada de cáncer en las personas que son adictas a su uso.

Se origina a menudo en el nivel oclusal y se propaga superficialmente, involucrando grandes segmentos de la mucosa. La invasión profunda posterior alcanza al músculo pterigoideo, ocasionando trismus, que es un signo de malignidad. Puede extenderse hacia el pilar amigdalino anterior y hacia al paladar blando. La invasión profunda puede ocurrir a través del músculo buccinador, hacia la piel de la mejilla.

Es asintomático en las primeras etapas. La mayoría tiene una localización posterior. Suele presentarse como una pequeña masa ulcerada e indurada (Fig.9), mayormente asociada con leucoplasias o eritroplasia y con menor incidencia a liquen erosivo, atrófico o escleroso.

A medida que el tumor crece se traumatiza con facilidad durante la masticación y se ulcera. También puede sobreinfectarse en forma secundaria provocando dolor, dificultad para abrir la boca y para masticar. En algunos pacientes se invade el hueso adyacente.

El carcinoma de la mucosa yugal puede llegar al surco bucal inferior. Con menos frecuencia el carcinoma se propaga por el surco bucal superior. El surco en sí también puede dar

origen a un carcinoma. Cuando ocurre en la mucosa yugal y en el surco bucal inferior, puede invadir la piel y se abren fístulas múltiples. La parte posterior del surco bucal se continúa con un surco, que algunos investigadores (Spiessl) denominan surco buccinador.

En una muestra de 90 pacientes con carcinoma de la mucosa yugal, el 68% tuvieron lesiones T2 o T3. En el 48% se encontraron metástasis en los ganglios linfáticos regionales. La frecuencia de las metástasis del carcinoma espinocelular de la mucosa yugal es relativamente alta.

Las lesiones retrocomisurales con características de leucoplasia o eritroplasia deben ser estudiadas histológicamente en forma sistemática. Las lesiones ulcerosas, con frecuencia ubicadas a nivel o próximas a la línea de oclusión, deben palpase cuidadosamente para percibir la infiltración que es signo de malignidad. Lesiones traumáticas pueden inducir a la confusión pero, en este caso, la eliminación del agente causal debe ir seguida de la inmediata mejoría o desaparición del cuadro clínico.

Las micosis profundas pueden originar lesiones que den lugar a errores de interpretación. (1-335-337-338-339-340-341)

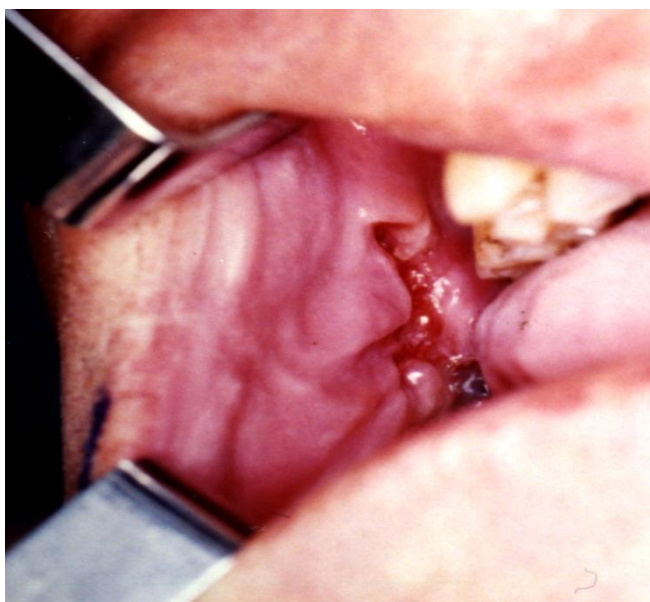


Fig.9 Carcinoma de mucosa yugal.

Cáncer de paladar:

Es más frecuente en el paladar blando invadiendo el pilar. En el paladar duro suele formarse como una tumefacción aplanada que luego se ulcera, con poca tendencia a la profundización. En países donde se practica el tabaquismo invertido la incidencia es mayor.

Los pacientes con carcinomas poco diferenciados se quejan de una ulceración con mayor frecuencia que los que tienen carcinomas muy diferenciados.

El cáncer palatino se manifiesta como una lesión dolorosa, ulcerada, mal definida, en un lado de la línea media (Fig.10). No obstante a menudo cruza la línea media y se extiende lateralmente para incluir la encía lingual o en sentido posterior para afectar los pilares palatinos e incluso la úvula.

El tumor en el paladar duro puede invadir el hueso y en ocasiones la cavidad nasal, en tanto las lesiones infiltrativas del paladar blando puede extenderse dentro de la nasofaringe.

Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales se presentan en un porcentaje importante de los casos.

En un estudio sobre 422 cánceres de paladar realizado en el Centro de Cancerología Memorial - Sloan Kettering de Nueva York, el 29% de los cánceres estuvieron en el paladar duro y el 71% en el paladar blando (Ratzer y col.). Se comprobaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el 13% de los pacientes con tumores en paladar duro y en el 37% de los que tuvieron en el paladar blando.

En los que practican el tabaquismo invertido el carcinoma del paladar duro suele formarse como una úlcera por fuera de la línea media de la zona glandular del paladar duro, no

es común que el tumor se propague a la parte anterior del paladar duro ni al paladar blando (Ramulu y col.).

Es frecuente que el efecto del tabaquismo invertido se limite al paladar, aunque también se puede considerar un área de riesgo la parte posterior de la lengua.

Dada la mayor frecuencia en esta región de tumores originados en las glándulas salivales menores, el diagnóstico diferencial se plantea, especialmente, con los más comunes, tumor mixto o adenoma pleomorfo, carcinoma adenoquístico o cilindroma y tumor mucoepidermoide. La diferencia en el pronóstico exige un diagnóstico de certeza. El carcinoma espinocelular es invariablemente una lesión ulcerada, mientras que los tumores que se originan en las glándulas salivales accesorias, incluso las malignas, con frecuencia no están ulceradas.

En etapas avanzadas puede confundirse con carcinomas originados en la mucosa del seno maxilar que ha invadido el paladar. (1-335-337-338-339-340-341)



Fig.10 Carcinoma de paladar.

Cáncer de encía y cresta alveolar:

Se origina por lo común de la mucosa gingival, en las regiones molar o premolar (Fig.11). La similitud de las lesiones cancerosas tempranas con las infecciones dentales de la encía con frecuencia retrasa el diagnóstico e incluso lo han equivocado.

La encía, debido a la formación de cálculos y de microorganismos, es en casi todas las personas el sitio de una irritación crónica y de una inflamación que dura muchos años.

Una situación poco usual que surge en ocasiones después de la extracción de un diente, cuando un carcinoma al parecer se desarrolla con rapidez y prolifera fuera del alvéolo (Fig.12). Este fenómeno quizás se deba a que el carcinoma de la encía está creciendo a lo largo del ligamento parodontal y prolifera repentinamente después de la extracción.

Se caracteriza por dolor y aflojamiento de los dientes. Comienza como una ulceración sangrante, muchas veces asociada con leucoplasias. Puede mostrar un crecimiento exofítico, granular o verrugoso. El cáncer exofítico puede adoptar una forma serpigínea que también se llama "forme bourgeonnante" (Spiessl).

Muchas veces no tiene la apariencia clínica de una neoplasia maligna, y puede o no ser dolorosa. Estos tumores se presentan con más frecuencia en áreas edéntulas, aunque también se desarrollan en sitios donde hay dientes. La encía fija se afecta primariamente con más frecuencia que la libre. Puede infiltrarse a la profundidad en forma rápida, tomando el hueso subyacente o, puede crecer hacia fuera formando una masa exofítica. El maxilar inferior suele ser más afectado, es común que se extienda dentro del piso de

la boca o lateralmente dentro de los carrillos, así como profundamente dentro de los huesos. En el superior se extiende a fosas nasales, seno maxilar, o se extiende sobre el paladar o dentro de los pilares palatinos. Puede observarse debajo de prótesis parciales o completas.

En la cresta alveolar muchas veces el cáncer crece con una ulceración plana y elongada, y es característico que esta superficie sangre con facilidad (Spiessl).

La forma más frecuente de carcinoma intraóseo de los maxilares se debe a invasión secundaria por un carcinoma de la mucosa bucal. El compromiso óseo de la mandíbula ocurre en particular en los sitios donde la mucosa bucal está en íntimo contacto con el hueso subyacente, o sea la encía y la cresta alveolar.

Las metástasis del carcinoma de encía de la mandíbula son más frecuentes que las del carcinoma de la encía del maxilar superior.

Debe prestarse cuidadosa atención a todo tipo de lesión gingival de evolución crónica que no se corresponda clínicamente a las habituales del sector (gingivitis marginal, periodontitis, fístulas de origen dentario) o de la mucosa del reborde.

A medida que el proceso avanza, crece, invade y se ulcera, el diagnóstico se hace más obvio y el pronóstico más incierto. Sistemáticamente debe efectuarse el estudio radiográfico del hueso subyacente para establecer la existencia de invasión ósea, su magnitud y características. También determinar con seguridad la presencia de adenopatías. (1-335-337-338-339-340-341)

Las fotos de las figuras 1 a la 12 pertenecen al Prof. Dr. Julio C. Fernández, cirujano maxilofacial (COE), quien las cedió gentilmente.

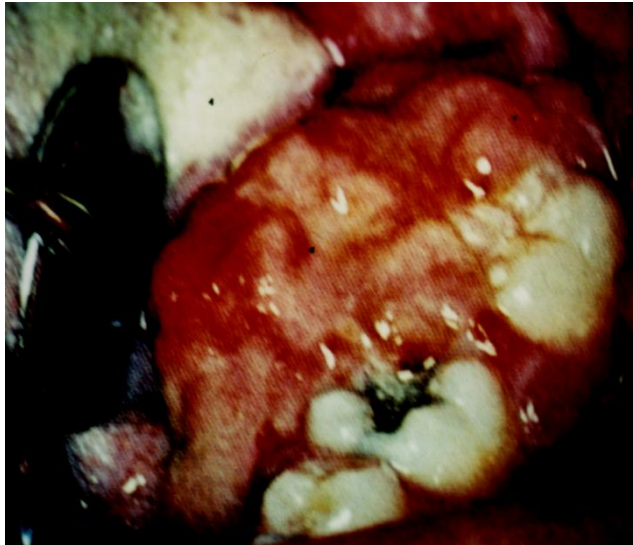


Fig.11 Carcinoma de encía zona de molares.



Fig.12 Carcinoma de reborde alveolar.

**EL MENSAJE CENTRAL PARA LA PROFESIÓN
ODONTOLÓGICA ES:
"LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE LA MUCOSA
BUCAL ES NUESTRA PRIMERA PRIORIDAD".**

6. Técnicas de diagnóstico

6.1 Citología:

Desde su implantación por Papanicolau la citología se ha convertido en un método eficaz de detección precoz de cáncer.

Uno de cada 20 frotis no es claramente diagnosticable y precisa mayor control. Los datos estadísticos muestran que en un reconocimiento de control este tipo de frotis dudoso tiene una probabilidad 6 veces mayor de convertirse en positivo que un frotis negativo.

Es de suma importancia reconocer los casos dudosos como tales, marcarlos como difícilmente diagnosticables y someterlos a los controles pertinentes. El manejo de frotis de difícil diagnóstico sigue siendo un tema controvertido desde que Papanicolau lo incluyera en el grupo III (dudoso). Una subclasificación del frotis de difícil diagnóstico se corresponde con la división de las formas precancerosas leves y graves.

Cuando las células en cuestión proceden de la capa superficial o intermedia se espera la observación de una displasia leve a moderada; cuando las células proceden de las capas más profundas, o cuando se trata de posibles células tumorales, cabe esperar una displasia grave, un carcinoma in situ o incluso un carcinoma invasivo, por lo que es necesario proceder rápidamente con el control y la determinación histológica.⁽³⁴³⁻³⁴⁴⁻³⁴⁵⁻³⁴⁶⁻³⁴⁷⁾

La dificultad al diagnosticar un frotis dudoso puede verse aumentada por dos factores: 1- Daño externo como deficiencia en la técnica, errores de fijación o coloración y

reacciones degenerativas o inflamatorias; y 2- capacidad analítica del citopatólogo. Los problemas de identificación se ven reducidos a determinadas zonas del frotis y es importante distinguir entre la citología en su conjunto y de células individuales.

Aplicando los criterios de malignidad conocidos se facilita el reconocimiento de los casos positivos, siempre y cuando el número de células sea elevado. Cuando los daños del frotis sobrepasan un determinado límite y los criterios de malignidad no llegan al nivel necesario, resulta imposible establecer el límite entre lo maligno y lo benigno.

Los frotis, pueden tener entonces, problemas de identificación o de interpretación, y pueden presentar células dañadas o células con una morfología especial.

La persona que evalúa el preparado suele marcar las células o grupos de células mediante un círculo o un punto. De modo que, se pueden evaluar las células individualmente, y aquí pueden presentarse problemas de identificación, tales como:

1. Tipificación de las células (epitelio basal o glandular), células queratinizadas, metaplasia, regeneración, células no epiteliales, células no identificables.
2. Análisis del citoplasma (grado de citólisis, color, estructura, relaciones de forma y tamaño).
3. Análisis del núcleo (grado de vitalidad, grado de cromasia, estructura cromática, corpúsculos del núcleo, relaciones de forma y tamaño).

El citólogo no sólo puede describir en forma objetiva estas características, sino que también realiza una interpretación subjetiva, la cual le va a dar valor al diagnóstico.

Sin embargo existen factores influyentes que se manifiestan por un lado en el epitelio normal, por lo que puede parecer atípico, y por otro lado, estos factores pueden también afectar al epitelio anormal y provocando que éste pierda sus características malignas y se muestre como benigno.

Los problemas de interpretación pueden ser:

1. Influencias técnicas (técnica de extracción y preparación, fijación, coloración).
2. Infección (aguda, crónica, regenerativa).
3. Alteraciones especiales (radiación, quimioterapia).

- La presencia de lesiones displásicas o malignas puede provocar una degeneración tan importante, que la estructura cromática apenas si puede valorarse.
- Las infecciones agudas pueden provocar un aumento considerable de los núcleos. Si esto se produce en la mayoría de las células es decir, en forma difusa, esto se debe con mayor probabilidad a una infección y no a una displasia. Pero también una infección puede enmascarar a un proceso maligno. Las muestras de queratinización pueden ser consecuencia, tanto de una infección por HPV, y, en ocasiones es difícil diferenciarlos de procesos de queratinización displásica.
- En la infección crónica aparece con frecuencia células no epiteliales, como los histiocitos, pero a veces las células atípicas de procesos malignos, ocasionalmente presentan propiedades fagocitarias o degeneración vacuolar, siendo difícil diferenciarla de los histiocitos. (348-349-350-351-352-353-354-355)

Por todo lo cual se establece que debe realizarse una interpretación fina cuando se valora un frotis. El resultado de la interpretación nos lleva a un diagnóstico final que puede ser positivo o negativo, incierto (no se excluye la displasia moderada) o dudoso (no se excluye la displasia severa o carcinoma in situ).

Por citología podrán observarse los siguientes rasgos de malignidad:

- 1- Agrandamiento del núcleo: son sospechosas de malignidad las células que exhiben una hipertrofia nuclear de más de 10 a 12 micrones de diámetro. El tamaño nuclear que depende del contenido de DNA y nucleoproteínas, se relacionan con la actividad funcional de la célula. El aumento del volumen celular es más rápido después de la división celular y es intenso el aumento de volumen nuclear cuando se cumple la síntesis de RNA y proteínas en el citoplasma.

- 2- Aumento de la relación nuclear - citoplasmática: el aumento del componente nuclear de esta relación es uno de los rasgos más distintivos de malignidad, da la pauta del grado de diferenciación de la célula cancerosa; cuanto menos diferenciadas son las células cancerosas, mayor es la relación nuclear - citoplasmática.
- 3- Hiper Cromía del núcleo: los núcleos hiper Cromicos grandes suelen ser poliploides y hacen el diagnóstico de malignidad.
- 4- Aglomeración granular gruesa de cromatina: se definen como cromocentros, predominan más en las células malignas que en las benignas. Las cromatinas asociadas con nucléolos también aparecen en mayor cantidad y son más grandes, paralelamente al agrandamiento y multiplicación de los nucléolos.
- 5- Irregularidad y engrosamiento del borde nuclear: con el microscopio electrónico se observan invaginaciones irregulares o indentaciones del borde nuclear.
- 6- Aumento del tamaño y número de nucléolos: todo agrandamiento mayor de 5 micrones es muy sugestivo de malignidad. El agrandamiento nucleolar se asocia con la síntesis de ARN y proteínas. En las neoplasias malignas también se debe a un bloqueo del transporte de los productos nucleolares al citoplasma. Los nucléolos múltiples son atribuibles a la poliploidia.
- 7- Multinucleación y multilobulación: la multinucleación y pronunciada indentación de los núcleos se deben a mitosis anormales, como por ejemplo la formación de células gigantes.
- 8- Mitosis anormales: significan malignidad. Las mitosis anormales que caracterizan a las neoplasias malignas son placa en metafase hueca, cromosomas trazados en

anafase, división multipolar, división asimétrica y cromosomas polares. Los cromosomas polares y multipolares son los más útiles para diagnosticar malignidad.

- 9- Variaciones de tamaño y forma del núcleo y citoplasma: son criterios muy notorios de malignidad.
- 10- Pérdida de especialización o especialización anómala: la especialización se pierde en la carcinogénesis; por ejemplo, queratinización anormal en el carcinoma espinocelular y la enorme producción de moco con células en anillo de sello en el adenocarcinoma.⁽³⁵⁶⁻³⁵⁷⁻³⁵⁸⁻³⁵⁹⁻³⁶⁰⁻³⁶¹⁻³⁶²⁻³⁶³⁻³⁶⁴⁻³⁶⁵⁻³⁶⁶⁻³⁶⁷⁻³⁶⁸⁻³⁶⁹⁻³⁷⁰⁻³⁷¹⁻³⁷²⁻³⁷³⁾

6.1 Biopsia:

El tratamiento oncológico depende en gran medida del diagnóstico histológico. Esto es fácil en tumores externos, pero más complicado en neoplasias internas, si bien la ecografía y la TAC, así como otras técnicas combinadas con la punción biopsia y la citología aspirativa, han permitido mejorar la situación previa.

Como métodos auxiliares de la biopsia en el diagnóstico del carcinoma espinocelular de la mucosa bucal, se han usado indistintamente el test de azul de toluidina (llamado TAT) y la citología exfoliativa. Una interesante publicación realizada por Lobos Jaimes N y col.⁽³⁷⁴⁾ en donde se examinaron 111 pacientes que clínicamente fueron diagnosticados como: 31 leucoplasias, 25 líquenes planos, 4 eritroplasias, 2 úlceras traumáticas, 2 úlceras banales, 3 aftas, 3 lesiones sin diagnóstico, 17 cánceres, 1 metástasis, 13 gingivitis y 10 encías sanas.

24 lesiones con diagnóstico histológico de benignidad dieron resultado falsos +, lo que representaba el 28.3% de

discordancia con el diagnóstico histológico. Las 61 lesiones restantes fueron negativas para TAT (71.76%).

De 26 casos de lesiones con diagnóstico de precáncer y cáncer, 23 se tiñeron positivamente con TAT, lo que corresponde a un grado de eficacia de 88.46%, mientras 3 casos resultaron falsos.

En cuanto a la citología, sobre un total de 85 casos con diagnóstico histológico de benignidad, 75 se informaron con citología normal (88.23%), mientras que 10 casos (11.73%) se informaron como citologías de clase 3, la cual correspondía a un extendido de elementos atípicos sugestivos de anaplasia.

Los frotis efectuados con diagnóstico histológico de cáncer y precancer (26 casos) dieron 20 + clases 3, 4 y 5, lo cual representaba una efectividad de un 76.92%, mientras que 6 lesiones de este tipo dieron falso + (23.07%).

Azul de Toluidina:

Para determinar la eficacia del azul de toluidina en asegurar si los márgenes después de remover carcinomas espinocelulares de tracto aerodigestivo superior eran correctos, se realizó un estudio prospectivo⁽³⁷⁵⁾ de 50 pacientes. En ellos se había realizado la resección quirúrgica de carcinomas espinocelulares del tracto superior digestivo desde febrero a diciembre de 1993. Después de la resección del tumor se aplicó el azul de toluidina en la mucosa remanente no resecada.

Se compararon entonces las características histológicas de los márgenes remanentes con la de los márgenes de la pieza tumoral resecada. En 3 casos coincidieron ambos diagnósticos. En 6 casos la biopsia dio falso + y en 3 casos la aplicación de TAT evidenció la presencia de tumor que no

había sido visto clínicamente antes de efectuar la biopsia. Lesiones parafaríngeas también fueron identificadas mediante esta técnica. Basados en estos hallazgos pareciera que el azul de toluidina incrementaría la habilidad para asegurar el estado de los márgenes en el momento de la resección.

El carcinoma oral es diagnosticado usualmente cuando se vuelve sintomático, por lo cual aproximadamente dos tercios de los pacientes tendrían un desarrollo avanzado de la enfermedad con metástasis regionales.

Muchas técnicas fueron desarrollándose para suplementar la examinación clínica y comprobar el diagnóstico de malignidad temprana.

Las células neoplásicas contienen cuantitativamente más ADN y ARN que las células epiteliales, la TAT delinea áreas de malignidad, mostrando afinidad por la cisterna perinuclear del ADN y ARN.

Si la lesión premaligna puede ser detectada tempranamente la progresión al carcinoma puede ser potencialmente detenida. El carcinoma in situ y la displasia también contienen ADN y ARN que el epitelio normal, el TAT ha sido empleado para detectar estas lesiones.⁽³⁷⁶⁻³⁷⁷⁻³⁷⁸⁾

En un estudio⁽³⁷⁹⁾ se recolectaron 14 especímenes separados de carcinoma espinocelular de 11 pacientes, 5 mujeres y 6 hombres. La edad media fue de 62 años con un rango de 46 y 80 años.

Por medio de la inspección clínica y aplicación de TAT fue definida la extensión de la enfermedad invasiva y la displasia epitelial. Las resecciones fueron hechas con técnicas estándar de cirugía que incluía 1 cm de margen de seguridad.

Se apuntó a la correlación de la atipia epitelial con la presencia o ausencia de coloración.

Los bordes de las lesiones displásicas de la mucosa bucal son a menudo vagamente delimitados. En otro trabajo⁽³⁸⁰⁾ 37 biopsias fueron obtenidas de 18 pacientes con lesiones posiblemente malignas de la mucosa bucal. Se midieron al microscopio óptico: las desviaciones entre los bordes clínicos obtenidos con un teñido vital, con una solución yodada, con hematoxilina - eosina y, secreciones teñidas con lectina. Los resultados demostraron que los bordes clínicos definidos con el teñido vital tuvieron un error de por lo menos 3 mm. Esto sugeriría que la tinción vital, con solución yodada sería de gran potencial ya que la determinación de la extensión y los bordes precisos de una displasia de epitelio se extenderían 5 mm del tejido normal periférico.

La integridad clínica de la mucosa anormal y de los márgenes de tejido aparentemente normal fueron examinados histopatológicamente. Se comparó subsecuentemente los patrones histopatológico con la presencia o ausencia de TAT. La lesión fue considerada discreta si estaba separada de las adyacentes por un margen de 2 mm de la mucosa normal.

Los 14 carcinomas fueron positivos para TAT. Sólo 17 de las 40 áreas de discreta a moderada o severa displasia colorearon positivamente.

Los investigadores llegaron a la conclusión que la TAT es altamente eficiente en la detección de la enfermedad maligna invasiva, con una sensibilidad del 100%, se registró menos evidencias de su uso en la detección de lesiones premalignas.

Puede usarse también en el screening de todos los pacientes con enfermedad oral, en el delineamiento de las lesiones, en

la detección de metástasis de la cavidad oral y durante el seguimiento del tratamiento de la lesión. Se sugirió la restricción de la TAT para el uso selectivo en pacientes de alto riesgo y en casos sospechosos de lesión oral.

6.3 Trombomodulina:

La trombomodulina puede tener un valor diagnóstico en el examen histológico de lesiones malignas y premalignas.

Es una proteína originalmente aislada de la vasculatura y el pulmón del conejo. Se caracteriza por ser un anticoagulante natural endotelial. La trombina se une a la trombomodulina en forma no covalente con gran afinidad y este complejo trombina - trombomodulina puede activar la proteína C, eficientemente. Activada la proteína C inactiva el factor V y VIII y regula la cascada de la coagulación.

La trombomodulina convierte a la trombina de una proteasa procoagulante a una anticoagulante. En el hombre, la trombomodulina se encuentra en las células endoteliales de venas, arterias y capilares. Mediante un estudio⁽³⁸¹⁾ se comprobó que también se expresa en la superficie de las células del epitelio escamoso. Se estudió su expresión en tejidos normales, displásicos y malignos de la mucosa oral humana. Se realizó el conteo de las células trombomodulina positivas, en cada epitelio. La trombomodulina fue uniformemente expresada en el estrato espinoso de células escamosas normales. La expresión no fue significativamente importante entre el epitelio normal, el del liquen plano y una displasia leve, mientras que, en displasias moderadas y severas y en un carcinoma espinocelular bien diferenciado existe una significativa diferencia para células positivas comparadas con el epitelio normal. En la parte periférica y

central queratinizada del tumor las islas fueron negativas. La proporción de las células trombomodulina positivas en carcinomas espinocelulares poco diferenciados fue significativamente menor que en los bien diferenciados.

6.4 Histología

Histológicamente este tumor presenta células neoplásicas proliferantes con atipías celulares y un estroma de soporte. Los trastornos intracelulares pueden originar defectos en los desmosomas o reducir su número de manera que se reciente la adherencia celular y se altera la distribución de tonofibrillas. (Fig. 1 y 2) En ocasiones se originan desmosomas intracitoplasmáticos, así como cuerpos lisosómicos, éstos últimos favorecen la invasividad del carcinoma bucal porque producen colagenasas.

Las atipías celulares consisten en anisocitosis, anisocariosis, hipercromasia, nucleolos grandes o múltiples, mitosis atípicas y células tumorales gigantes.

El carcinoma espinocelular bien diferenciado está compuesto de láminas y nidos de células con origen en epitelio escamoso. Por lo general, estas células son grandes y muestran una membrana celular distinta, aunque con frecuencia no se puede demostrar la presencia de tonofibrillas. Los núcleos de las células neoplásicas son grandes y demuestran una buena capacidad de variabilidad en la intensidad de la reacción de coloración.

A los núcleos que se tiñen intensamente con hematoxilina se los denomina hipercromáticos.

En las lesiones bien diferenciadas se encuentran escasas mitosis atípicas, queratinización individual de las células que invaden activamente el tejido conectivo.

En los carcinomas menos diferenciados el grado de crecimiento de las células individuales es más rápido, esto se refleja en el mayor número de mitosis, en la gran variedad de tamaño, forma y reacción a la coloración, y en el fracaso de llevar a cabo la función de una célula escamosa diferenciada: la formación de queratina.

Los carcinomas mal diferenciados guardan poca semejanza con sus células de origen y a menudo presentan dificultades en el diagnóstico por su aspecto histológico primitivo y no característico de las células malignas que se dividen con rapidez. Estas células muestran una carencia aún mayor de cohesividad.

El reconocimiento de que se presentan diferentes grados de diferenciación en el carcinoma espinocelular originó que Broders sugiriera un sistema de tumores graduados, en el cual una lesión grado I era altamente diferenciada (sus células estaban produciendo mucha queratina), mientras que el grado IV estaba muy mal diferenciado (células muy anaplásicas y prácticamente no mostraban formación de queratina).

Según la OMS existen 3 grados de diferenciación:

Grado I: se presenta con numerosas perlas epiteliales e importante queratinización celular (disqueratosis), puentes intercelulares, menos de 2 mitosis por campo observado con gran aumento, raras mitosis atípicas y escasas células gigantes multinucleadas.

Grado II: presenta pocas o ninguna perla córnea, queratinización celular y puentes intercelulares aparentes, menos de 2 a 4 mitosis por campo observado con gran aumento, algunas mitosis atípicas, escasas células gigantes multinucleadas.

Grado III: raramente se observa perlas epiteliales. La queratinización celular es prácticamente inexistente. Hay ausencia de puentes intercelulares, más de cuatro mitosis por campo observado a gran aumento. Las mitosis atípicas son frecuentes y se observan células gigantes multinucleadas.⁽³³⁵⁻³⁸²⁾

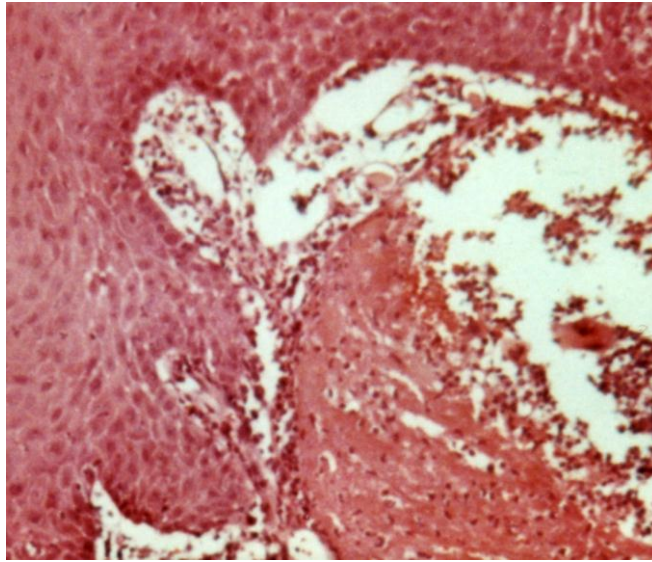


Fig. 1: Invasión del corion subyacente

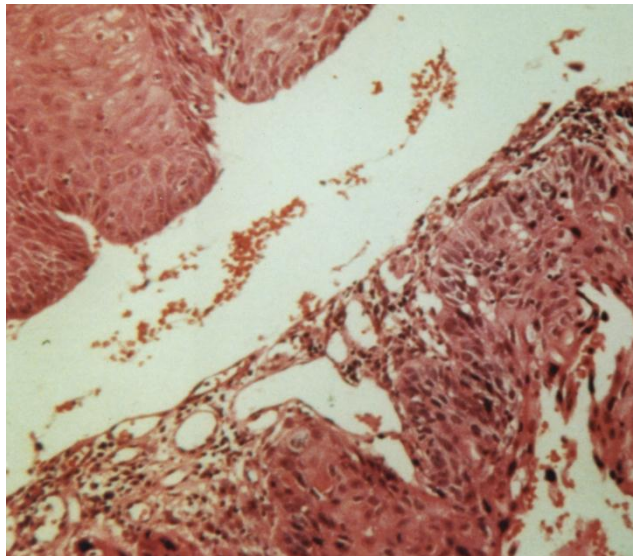


Fig. 2: Polidimensionalidad y núcleos hipercromáticos

Una ventaja de clasificar un tumor es que el grado refleja la anaplasticidad de la lesión, lo cual a su vez indica la rapidez general del crecimiento, la rapidez de la diseminación metastásica, la reacción general que se espera después de la radiación y el pronóstico.

El estudio histológico de las adenopatías y de las metástasis permite la evaluación de la invasión del tumor.

Para predecir si los ganglios linfáticos están involucrados en la diseminación del carcinoma espinocelular de la mucosa bucal muchos investigadores han estudiado los hallazgos histológicos de los tumores primarios. Se han comunicado⁽³⁸³⁾ 117 biopsias de carcinoma espinocelular bucal primario, los cuales se examinaron histológicamente y se midió el modo de invasión. Por medio de la inmunohistoquímica se examinaron las moléculas de adhesión. Los patrones de tinción de las moléculas de adhesión se relacionaron con los modos de invasión y fueron clasificadas como de tipo I y de tipo II.

6.5 Inmunocitoquímica:

El disponer de anticuerpos monoclonales específicos ha facilitado notablemente la identificación de productos celulares o de marcadores superficiales. Por ejemplo, los anticuerpos contra filamentos intermedios han demostrado su utilidad en la clasificación de tumores pobremente diferenciados.

La presencia de citoqueratinas (detectadas por tinción con inmunoperoxidasa) permite distinguir entre un carcinoma pobremente diferenciado y un linfoma de células grandes.

Ambos pueden tener un aspecto similar con las tinciones habituales, pero sólo los carcinomas contienen queratina.

La vimentina, el filamento intermedio predominante en las células mesenquimales, es menos específica, debido a que ciertos tumores epiteliales (p. ej. Carcinomas de células renales) pueden expresar a su vez queratina y vimentina. La desmina es específica de neoplasias con diferenciación muscular.

La inmunocitoquímica puede aplicarse también a la detección de alteraciones moleculares dentro de un tumor. Por ejemplo las mutaciones del gen P53 causan la acumulación de proteínas mutantes en el interior de las células tumorales, y ésta puede ser detectada con facilidad en tejidos embebidos en parafina. La detección por inmunocitoquímica de la proteína P53 prácticamente sólo se da en células neoplásicas. La inmunotinción de productos de oncogenes (p. ej., el c-erbB2) permite la detección de genes amplificados.⁽³⁸⁴⁻³⁸⁵⁾

Se basa en el empleo de un anticuerpo específico marcado por enlace químico con una sustancia que puede hacerse visible, sin que afecte la capacidad del anticuerpo de formar el complejo con su antígeno.

Los anticuerpos pueden tratarse con la enzima peroxidasa identificándose los complejos antígeno - anticuerpo por determinación enzimohistoquímica de la peroxidasa. Esto hace posible emplear el método en el microscopio electrónico. En las células de la sangre (tienen peroxidasa endógena) se prefiere la fosfatasa alcalina. También puede tratarse el anticuerpo con la proteína ferritina, que contiene hierro y es electrondensa, y de igual modo se identifica ultraestructuralmente.

En la interpretación de la inmunomarcación se debe considerar:

- 1- La correlación morfológica estricta con los hallazgos histológicos previos.
- 2- Estudio de controles positivos y negativos.
- 3- Conocimiento preciso de la especificidad y espectro de la reactividad del anticuerpo utilizado.
- 4- Conocimiento preciso del patrón de reactividad de cada anticuerpo (¿qué es lo que marca: el núcleo, el citoplasma, la membrana?).⁽³⁸⁶⁾

Las queratinas son una serie de polipéptidos insolubles que se asocian con la diferenciación de los epitelios malpighianos. Son los principales componentes de los filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales. Estos filamentos son estructuras fuertes, estables, insolubles, resistentes a los cambios de temperatura y dispuestas en densas redes tridimensionales en el citoplasma, se relacionan y forman parte de las uniones intercelulares.

Como los tejidos neoplásicos mantienen el tipo de filamentos intermedios de sus tejidos de origen, se ha considerado a la citoqueratina como un marcador adecuado de los tejidos de origen epitelial.⁽³⁸⁷⁻³⁸⁸⁻³⁸⁹⁻³⁹⁰⁻³⁹¹⁾

He seleccionado el trabajo de Elsner y col. como una investigación importante para el estudio de queratina en tumores, mediante la técnica de peroxidasa - antiperoxidasa (PAP) en material fijado en formol e incluido en parafina. El material estudiado consistió en 29 tumores de nasofaringe; 21 tumores epiteliales y 8 lesiones no epiteliales. La clasificación histológica fue la siguiente: a) tumores epiteliales: 9 carcinomas indiferenciados, 3 carcinomas espinocelulares no queratinizantes y 9 queratinizantes los que presentaban distintos grados de diferenciación: pobremente diferenciados 2, moderadamente diferenciados

2, y 5 bien diferenciados. b) tumores no epiteliales: 2 linfomas, 2 plasmocitomas, 1 melanoma, 1 rabdomiosarcoma y 2 angliofibromas.

La demostración de queratina fue positiva en todas las variedades de tumores epiteliales y negativo en las lesiones no epiteliales y en melanoma.

Los carcinomas indiferenciados correspondieron a tumores formados por cordones celulares de bordes infiltrados por linfocitos maduros. Sus células no evidenciaron diferenciación queratínica. La tinción para queratina mostró una reacción positiva que se observó como gránulos finos uniformemente distribuidos en el citoplasma y en células aisladas en el estroma linfoide.

Los carcinomas no queratinizantes estuvieron constituidos por grupos de células bien delimitadas con membrana celular neta y sin evidencia, a la microscopía óptica, de queratinización. La demostración de queratina fue variable en su distribución, se presentó como un reticulado fino citoplasmático, y en otros, además, una condensación en la membrana celular.

Los carcinomas queratinizantes presentaron signos evidentes de diferenciación epidermoide. La demostración citoplasmática de queratinas fue intensamente positiva. El número y distribución de las células varió según el grado de diferenciación tumoral.

La técnica de inmunoperoxidasa con anticuerpos antiqueratina constituye una herramienta importante ya que permite el diagnóstico diferencial entre tumores de origen epitelial y tumores de origen mesenquimático o linfoide.

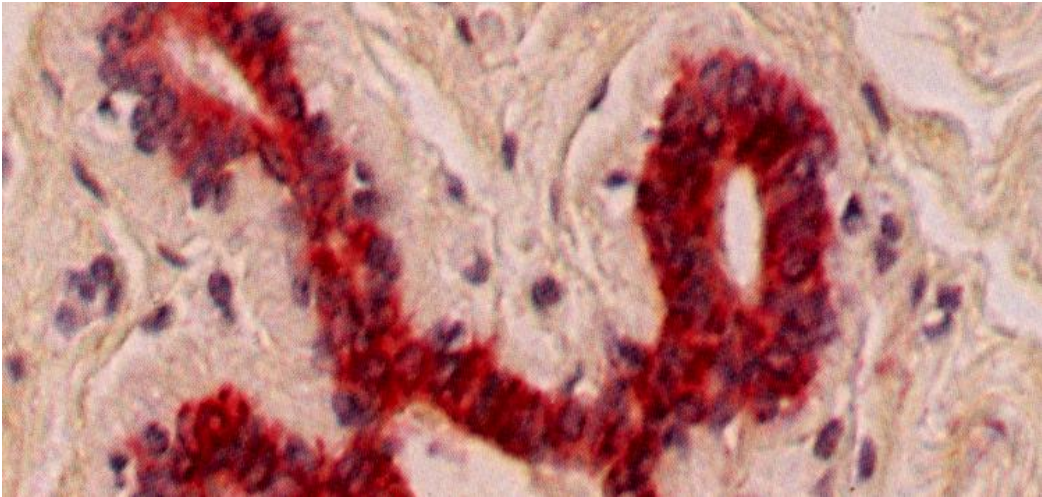


Fig. 3: Positividad a la citoqueratina

6.6 Diagnóstico molecular:

Existen varios ejemplos de técnicas moleculares que se han aplicado al diagnóstico o, en algunos casos, a la predicción del comportamiento de los tumores. Es posible identificar neoplasias de células T y B basándose en el reordenamiento clonal de los genes de sus receptores utilizando el análisis de Southern blot. La aplicación del oncogen N-myc (neuroblastoma) y del gen c-erbB2 (en cáncer de mama), ha demostrado tener valor pronóstico.

El grado de amplificación puede detectarse por análisis de Southern blot del ADN tumoral o por el análisis de Northern blot del ARN tumoral.

Se ha propuesto la detección en heces de mutaciones del gen K - ras como una forma no invasiva de diagnosticar tumores de colon.⁽³⁹²⁾

6.7 Citología de flujo:

Puede medir de forma rápida y cuantitativa varias características de cada célula, como antígenos de membrana y el contenido en ADN de las células tumorales.

La detección de la ploidía por citometría de flujo se aplica a muestra de distintos orígenes, como muestras de congelación de biopsias quirúrgicas, derrames pleurales o ascitis asociada a tumores, aspirado de médula ósea y células obtenidas por irrigación de la vejiga urinaria.

En diversos tumores malignos se está poniendo de manifiesto una relación entre el contenido anormal de ADN y el pronóstico. En general la

aneuploidía parece asociarse a mal pronóstico en el cáncer de mama en estadio precoz, carcinoma de vejiga urinaria, carcinoma de pulmón, cáncer colorrectal y carcinoma de próstata.⁽³⁹³⁾

6.8 Marcadores tumorales:

Son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Pueden ser antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas. Sin embargo, en la práctica clínica, el término se refiere habitualmente a una molécula que puede ser detectada en el plasma u otros líquidos corporales.

No se puede interpretar los marcadores tumorales como modalidades primarias de diagnóstico de cáncer.

Algunos marcadores tumorales tienen también valor para determinar la respuesta al tratamiento y para indicar recidivas durante el período de seguimiento.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) se produce normalmente en tejido embrionario del tubo digestivo, el páncreas y el hígado, es una glucoproteína compleja que elaboran muchas neoplasias diferentes. Ocasionalmente, los niveles de este antígeno están elevados en fumadores aparentemente sanos. Por lo tanto, el CEA carece tanto de la especificidad como de la sensibilidad necesaria para el diagnóstico precoz de cánceres.

En pacientes con cánceres de colon CEA - positivos, la presencia de niveles elevados 6 semanas después del tratamiento indica enfermedad residual. El aumento del nivel de CEA indica recidiva, y con frecuencia el aumento del nivel precede a la enfermedad clínicamente detectable.⁽³⁹⁴⁻³⁹⁵⁾

6.9 Diagnóstico por imágenes:

Los estudios radiológicos seleccionados de acuerdo con las necesidades de cada caso son esenciales para la estadificación tumoral. Son de utilidad las radiografías simples de cráneo, senos, base de cráneo y tejidos blandos del cuello. Algunos tumores de paladar, reborde o gíngiva, pueden invadir el hueso subyacente. En estos casos el estudio radiográfico permite visualizarlos.

En tejidos blandos se puede utilizar la resonancia magnética, ambas permiten estudiar la invasión o no del hueso, adenopatías, adherencias a vasos importantes. La resonancia magnética se puede obtener en plano sagital, axial, coronal y oblicuo y permite estudiar, durante el tratamiento, el tamaño del tumor.

En un estudio⁽³⁹⁶⁾ 32 pacientes con carcinoma espinocelular de esófago fueron estudiados con un magneto superconductor, con el fin de evaluar la extensión local, así como la diseminación a los ganglios linfáticos mediastinales. En ausencia de adenopatías los tumores localizados fueron considerados susceptibles de tratamiento quirúrgico. Los tumores localizados, en ausencia de adenopatías fueron operados en 21 días. El criterio de resección estaba correctamente evaluado en el 75% de los casos, la sensibilidad y especificidad fueron del 86% y 67% respectivamente. Sin embargo resultados insatisfactorios fueron obtenidos en la evaluación de las adenopatías del mediastino. Estos resultados llevaron a la conclusión que la resonancia magnética es útil en la evaluación preoperatoria para los criterios de resección en pacientes con carcinoma espinocelular esofágico.

Está demostrada la gran utilidad que proporciona la TAC en estadificación, especialmente en nasofaringe, orofaringe, laringe y senos paranasales.

En una investigación⁽³⁹⁷⁾ se realizaron radiografías de control y TAC con material de contraste e histopatología. En 48 pacientes (36 varones y 12 mujeres entre 38 y 75 años de edad) se seleccionaron aquellos casos a los cuales se le habían realizado grandes resecciones de carcinomas espinocelulares (base de la lengua y el piso de la boca). La teoría actual señalaba invasión perineural o vascular con invasión del espacio sublingual o directamente adyacente al tumor en el nacimiento lingual, en la vasculatura y en el espacio sublingual. Los hallazgos de la TAC y la histopatología, (de la invasión perineural vascular) fueron correlacionados en todos los pacientes. Se arribó a la conclusión que, la TAC tiene hallazgos predictivos para la invasión perineural y / o vascular con una sensibilidad de 88%, una especificidad de 83% positiva y con un valor predictivo del 85%.

Otros estudios radiográficos son:

- Tomografías para senos paranasales.
- Radiografías panorámicas de la mandíbula.
- Trago de bario en el seno piriforme y en la hipofaringe.
- Laringogramas para laringe e hipofaringe.
- Radiografía de tórax para detectar metástasis y segundos primarios.
- Centellograma óseo para detectar metástasis en pacientes sintomáticos.
- Arteriografías para detectar quimiodectomas.⁽³⁹⁸⁻³⁹⁹⁻⁴⁰⁰⁾

7. Metástasis.

Las propiedades que tienen las células tumorales de invadir el microambiente que las circunda, desde su sitio de origen, se asocia con el aumento en la movilidad de las células malignas.⁽⁴⁰¹⁾

La gran capacidad de proteólisis y la inhibición y resistencia a los principales controladores del organismo, le permiten su rápido y desorganizado crecimiento.

Se define de este modo a la invasión, como la capacidad que tienen las células tumorales de proliferar y desplazarse en forma desorganizada en y desde el sitio del tumor primario. La metástasis se define como la vehiculización de células tumorales a una distancia finita de la localización del tumor primario. Las metástasis representan entonces el mayor inconveniente del cáncer. Las células del tumor primario migran en la sangre y en el sistema linfático, provocando un tumor secundario en algún lugar del cuerpo.

El proceso metastásico parece ser circular, siendo el tumor primario el que inicia la diseminación y posteriormente ambos, tumor primario y metastásico, pueden repetir el ciclo siguiendo los cinco pasos de la cascada metastásica⁽⁴⁰¹⁾, que son:

1- Angiogenésis: la angiogenésis o neovascularización consiste en el crecimiento de células endoteliales diferenciadas a partir de vasos sanguíneos.

Este proceso puede observarse como una respuesta del componente vascular a un estado de incremento de las necesidades metabólicas del tejido, que no puede ser suplida por la vasodilatación ni por el incremento del flujo sanguíneo. Este hecho puede ocurrir tanto en situaciones fisiológicas (crecimiento, menstruación,

embarazo, etc.) como en situaciones patológicas (curación de heridas, crecimiento de tumores, etc.)

La angiogénesis debe contemplarse como un complejo proceso global en el que intervienen los factores físicos, químicos y ambientales.

Embriológicamente existe una asociación entre las células hematopoyéticas y las células endoteliales. Ambos tipos derivan de células mesenquimáticas que se diferencian a hemangioblastos, los cuales a su vez pueden formar islotes sanguíneos, que darán lugar a células sanguíneas, o angioblastos, que producirán células endoteliales.

La neoformación vascular en dermatosis inflamatorias y tumores es bien conocida. Es sabido que el desarrollo de tumores y metástasis va acompañado de un incremento de vasos. Los capilares sanguíneos pueden estructurarse debido a la presencia de células endoteliales y pericitos, ambos tipos de células contienen la información genética para generar luces vasculares y formar nuevos capilares. El control de la regulación de la formación de nuevos vasos es consecuencia del equilibrio de múltiples péptidos angiogénicos, algunos activadores y otros inhibidores.

Las células endoteliales, en respuesta a estímulos angiogénicos, producen enzimas que degradan la membrana basal y migran a través de ella al espacio perivascular.

Se han identificado factores bioquímicos que estimulan la angiogénesis. Ésta es directamente proporcional al volumen - tumor.

Se han observado principalmente dos fases en este fenómeno, una prevascular y una vascular. La primera sucede casi siempre en tumores pequeños o en lesiones in situ, donde la angiogénesis es deficiente e incompleta; en la segunda, se favorece el crecimiento tumoral y se promueve la capacidad invasiva y de metástasis que tienen los tumores.

Las principales moléculas angiogénicas son:

- Mitogénicas para células endoteliales y de otro tipo:
 - 1- factor de crecimiento de los fibroblastos ácido y básico.
 - 2- factor de crecimiento y transformación alfa.
 - 3- factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas.
- Quimiotácticas: angiotropina.
- Con efecto desconocido sobre las células endoteliales:
 - 4- angiogenina.
- Inhibidores de la proliferación endotelial y estimulador de la formación tubular:
 - 5- factor de crecimiento transformante beta,
 - 6- factor de necrosis tumoral alfa.

La angiogénesis se ve enriquecida por la adhesión a la membrana basal vascular, la proteólisis de la membrana basal de las células tumorales, la migración dentro (con adherencia homotípica entre células tumorales y adherencia heterotípica entre éstas y las plaquetas, la formación de agregados plaqueta - tumor parece facilitar la supervivencia y capacidad de implantación de las células tumorales) y fuera de la red vascular y la proliferación en zonas secundarias.⁽⁴⁰¹⁾

La angiogénesis pareciera ser trascendental en la actividad de crecimiento y progresión de las células.

8- Pronóstico.

En un paciente con cáncer oral muchas son las variables sometidas a estudio, antes de iniciar una terapéutica. El conocimiento de estos factores nos dará un pronóstico acerca de las posibilidades de curación que presenta cada tratamiento, así como la morbilidad y la mortalidad que se asocia a cada cuadro clínico.

Criterio clínico:

El estadio es el factor más importante, siendo dentro de estadio la afección ganglionar el parámetro que puede ser más significativo en la predicción del pronóstico. La existencia de adenopatías disminuye la supervivencia. Es importante el tamaño de los ganglios, la presencia de nódulos fijos que suele indicar extensión extracapsular que aumenta el índice de recurrencia, indica la salida del tumor de los ganglios invadidos, y por lo tanto cáncer en el espacio libre cervical. La localización de los nódulos cervicales en el triángulo posterior es un signo de mal pronóstico.

Cuando existe una confirmación de N positivos, la supervivencia disminuye en un 50%. En estos casos la valoración histológica será fundamental. Los nódulos múltiples positivos son un factor de riesgo importante, sobre todo si la afección es a varios niveles, si están muy separados o son contralaterales.

El patrón linfocitario encontrado en los nódulos es de gran importancia, observándose mejor el pronóstico si muestra existencia de linfocitos T, hiperplasia folicular o histiocitosis sinusal. Sin embargo es de muy mal pronóstico la depleción linfocitaria.

En cuanto a la localización del tumor, los tumores centrales suelen tener peor pronóstico, pues aumentan la frecuencia de metástasis contralateral. El peor pronóstico lo presentan los carcinomas del piso de la boca, la lengua y la encía, los dos primeros por la facilidad de generar adenopatías bilaterales, el de la lengua tiene mayor tendencia a dar metástasis, además la lengua posee una falta de tejido celular subcutáneo e invade por tanto el músculo con rapidez y además posee una gran riqueza vascular y linfática.

Los tumores de la encía el peor pronóstico lo implica su gran proporción de T3 y T4, lo que disminuye la supervivencia. Los tumores ubicados en regiones posteriores de la boca se dice que el pronóstico es peor que en regiones anteriores. El pronóstico será peor cuando menos diferenciado sea el tumor. La afectación perineural con afectación neural suele ser mortal en pocos meses, si no es diagnosticada, localizada y tratada con rapidez.

Un factor pronóstico claro son los márgenes inadecuados en el tumor primario. La recurrencia locorregionales es del 12% si los márgenes son correctos y del 88% si son incorrectos. La importancia radica en que el índice de márgenes inadecuados es de un 60% en estadios avanzados.

La resección quirúrgica debe ser del mismo modo amplia con respecto a los márgenes del tumor pues poca distancia del tumor implicaría recidiva tumoral local.

El espesor máximo en el tumor primario es un factor primario de gran exactitud, se estudió el espesor máximo del tumor primario, sin tener en cuenta la inflamación y la capa de queratina, y lo relacionaron con los índices de fracasos locorregionales.

Las recidivas son un factor que disminuye considerablemente la esperanza de vida.

Aspectos de índole personal:

El cáncer bucal es una patología que se presenta sobre la 4^a y 6^a década de la vida, cuanto mayor es la edad mayor probabilidad de contraer la enfermedad.

En las últimas décadas la relación hombre - mujer está disminuyendo considerablemente, llegando a igualarse en algunos casos e invertirse. El factor de interés no es realmente el sexo, sino los hábitos y trabajos que antes eran plenamente masculinos y que actualmente han ahondado en el sector femenino de la población.

Se considera en los aspectos personales también los hábitos y el estado nutricional.

Existen experiencias realizadas en Brasil⁽⁴⁰²⁾ que demuestran la importancia de informar a la población sobre lesiones asintomáticas de la cavidad bucal que son aparentemente inocentes pero pueden esconder un carcinoma en desarrollo, la enseñanza del auto - examen una vez por mes permite detectar la alteración que motivará la consulta para el diagnóstico preciso.

El examen de la cavidad oral y la orofaringe en pacientes asintomáticos debe ser minucioso, prestando particular atención a la lengua, piso de boca, paladar, úvula, amígdalas y trígono retromolar. Se debe considerar si el paciente es fumador, consumidor de alcohol, persistencia de las lesiones eritroplasiformes y leucoplasiformes y otros riesgos para el desarrollo de malignidad de la zona aerodigestiva.⁽⁴⁰³⁾

La presencia de cuadros patológicos de base empeora el pronóstico.

Aspectos socioculturales y económicos:

Son numerosos los estudios que revelan un mayor índice de malignidades en poblaciones de nivel o clase baja. Ello se atribuye a factores como la mala higiene, bajo nivel cultural, hábitos (consumo de alcohol, tabaco y drogas). El hecho en sí, de sus carencias económicas, del mismo modo, les impide una atención tan meticulosa como la que es **necesaria**.(175-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432)

9- Tratamiento.

Las indicaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia dependen de la estructura anatómica afectada y del alcance de la invasión local. La cirugía es el tratamiento de elección, ya que elimina todo el tumor visible. La radioterapia tiene la capacidad de destruir células indetectables que pueden rebasar los márgenes quirúrgicos. También tiene gran utilidad la radioterapia intersticial con iridio radiactivo, implantables en tumores de la cavidad bucal de pequeño tamaño, preservando así la anatomía y el funcionalismo del paciente.

En los labios los tumores Tis, T1 y T2, curan tanto con cirugía como con radioterapia. Lo mismo sucede en los T3, aunque en estos suele completarse el tratamiento local con la disección ganglionar radical. Los T4 son en principio irresecables. Se intenta reseca y se previenen las recidivas locales con quimioterapia y radioterapia preoperatoria, se reseca el tumor y se reconstruye la zona.

En la mucosa yugal las lesiones de pequeño tamaño curan con cirugía o radioterapia. A partir de los T2, está indicada la cirugía con reconstrucción.

En el piso de la boca se prefiere la radioterapia intersticial. En la lengua se indica hemiglosectomía o glosectomía, según el caso. En paladar duro se requiere casi siempre la escisión ósea. En la zona amigdalina, la cirugía y la radioterapia.

Cirugía:

Su objetivo es la extirpación total y definitiva del tumor localizado y de su drenaje linfático regional, con intención

de lograr la curación, la que se obtiene en el 60% de los pacientes con diagnóstico clínico precoz, de preferencia sin adenopatías y, desde luego, sin metástasis.

Para determinar la calidad de vida de pacientes con carcinoma espinocelular oral después de la cirugía ablativa se realizó un estudio prospectivo⁽⁴³³⁾, 85 pacientes con cáncer del piso de la boca fueron enrolados en este estudio.

La reconstrucción de los tejidos intraorales blandos fue realizada con tejido locales en 67.8%, con injertos el 22.2%.

La resección de los tejidos blandos estuvo combinada con la resección de los procesos alveolares de la mandíbula en un 35% y las resecciones mandibulares discontinuas en 31.7% de todos los casos. Se realizó un cuestionario estándar con una escala de 22 ítems, con un índice máximo que fue evaluado en 154, para determinar el estado físico - funcional, el estado psicológico y el estado social de los pacientes. El cuestionario fue administrado antes de la cirugía y en 3, 6 y 12 meses después. Los resultados marcaron un aumento significativo de los valores al final del primer año, debido al aumento de los problemas en los pacientes y todos los modelos de reconstrucción de los tejidos blandos mostraron un nivel de calidad de vida en los pacientes, en aquellos que tenían defectos medianos o laterales semejantes al final de la observación del período. Solamente pacientes con grandes defectos bilaterales mostraban peores valores pre y postoperatorios, debido a lo extensivo de la pérdida funcional de los tejidos blandos. Los pacientes con resecciones con discontinuidad de la mandíbula tomaron bastante tiempo en alcanzar los mismos niveles de calidad de vida que aquellos pacientes sin resección del hueso. Persistencia de disfagia, reflujo de líquido, limitaciones a las comidas semilíquidas y desordenes en el sueño tuvieron un efecto

significativamente negativo en los valores. Con lo que se concluye que la rehabilitación de pacientes con carcinoma espinocelular de cavidad bucal es particularmente difícil, sobre todo en aquellos casos en los que hay gran defecto de tejido blando y que no siempre está acompañado con reparación primaria de microcirugía de estos tejidos en un primer momento.

Radioterapia:

Las radiaciones ionizantes producen interacciones con los átomos y las moléculas del organismo, lo cual origina una ionización que se traduce en efectos biológicos.

La modalidad radical persigue la erradicación total y definitiva del tumor. Su aplicación depende de la histología, el TNM y de la relación con la efectividad quirúrgica. La modalidad preoperatoria intenta convertir en operables cánceres irresecables, y la postoperatoria tiene importancia fundamental en el tratamiento de los focos remanentes.

Los efectos secundarios que pueden aparecer en irradiaciones supradiafragmáticas son sequedad de la boca, pérdida del gusto, descamación cutánea, leucopenia y trombocitopenia.

Quimioterapia:

Mejora la supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global a través de la erradicación de las micrometástasis, facilita el control locorregional de la neoplasia haciendo operables los tumores en fase localmente avanzada, no susceptible de cirugía, aumentando la frecuencia de

posibilidades quirúrgicas conservadoras en los tumores de amplias dimensiones.

Consiste en la administración de fármacos que tienen por objeto impedir la reproducción de las células cancerosas. Son citostáticos y se clasifican en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, derivado de plantas y quimioterapia específica. Los agentes alquilantes son compuestos químicos que interfieren en la división celular al inhibir la replicación del ADN. Los antimetabolitos son sustancias similares a los metabolitos naturales, pero en los que han introducido uno o dos cambios en su estructura química, induce la síntesis letal de las bases purínicas o pirimídicas.

Los antibióticos antitumorales son productos de origen microbiano que inhiben el crecimiento tumoral.

Algunos de los efectos indeseables de los citostáticos son la leucopenia, trombocitopenia, anemia, exantema, alopecia, vómitos, diarreas, glomerulonefritis, polineuritis, etc. (434-435-436-437-438-439-440-441-442)

El tratamiento quirúrgico de formas avanzadas de carcinoma espinocelular de la cavidad oral (T3 y T4) ha sido por muchos años integrado con quimioterapia y radioterapia antes y después de la cirugía. Este protocolo consiste en 4 pasos diferentes separados por un tratamiento preciso, sin intervalos y que ofrece una mejor eficacia y con sinergia. En un estudio⁽⁴⁴³⁾ un total de 60 pacientes fueron tratados usando este protocolo durante el período de marzo de 1988 - junio de 1992. En el momento de la cirugía se presentó una visión histológica negativa observada en 40% de los casos. Lesiones que no regresaban y que sólo lo hicieron en 16% de los pacientes. Se utilizó un estudio retrospectivo con un análisis estadístico de Kaplan - Meier para evaluar los factores pronósticos en esta población. Una

correlación significativa fue encontrada entre la supervivencia y el tiempo de la muerte, calculando en 40 meses hasta completar totalmente el protocolo y determinar la clasificación TNM histopatológicamente. No se encontró ninguna correlación con el TNM, de tal manera que la extensión de la lesión en el momento del diagnóstico y su control en estadios preoperatorios parecieron ser el mejor pronóstico.

Un total de 134 casos de carcinoma espinocelular de la cavidad bucal fueron tratados entre marzo de 1988 y junio de 1992.⁽⁴⁴⁴⁾ Estos carcinomas, desde el punto de vista histotípico, tenían una evolución predominantemente local, con una rara metástasis a distancia y por otro lado fueron más frecuentes las metástasis a lo largo de la ruta linfática con una incidencia que estaba de acuerdo pero que variaba en cuanto a la localización del tumor. Entre 134 tratados, 77 fueron seleccionados para un protocolo quimio - radio - quirúrgico consistente en 4 etapas. Durante la cirugía, los pacientes en este grupo, mostraron una marcada reducción de los ganglios linfáticos involucrados en la mayoría de los sitios examinados.

Inmunoterapia:

Puede ser activa o pasiva. La primera actúa por estimulación de la inmunidad antitumoral del huésped, mediante vacunas antitumorales o sustancias como BCG, levamisol, corynebacterium. La segunda consiste en la administración de agentes biológicos activos con propiedades antitumorales como los anticuerpos.

La eficacia de la radiación postoperatoria después de la disección de ganglios linfáticos en términos de prevención, de recurrencia de ganglios cervicales todavía no ha sido

demostrada en pacientes N0 y carcinomas espinocelulares de la cavidad bucal. En un análisis multicéntrico retrospectivo⁽⁴⁴⁵⁾ con 826 pacientes con carcinoma espinocelular de la cavidad bucal, todos clínicamente N0. Los tumores primarios fueron tratados por resección. Todos los pacientes bajo disección cervical comprendieron la parte lateral del tumor. 47 pacientes N+ con ruptura de cápsula fueron excluidos. 160 pacientes con N+ sin ruptura de cápsula tuvieron recidivas y 619 con N- fueron irradiados en el postoperatorio. Los resultados mostraron recidivas en 78 pacientes, asociados con recurrencia local en 33 casos y aislados con recurrencia ganglionar ocurrieron en 619 pacientes que tenían N-. De 26 pacientes que recidivaron sus ganglios (observados en pacientes con N-) ocurrieron en pacientes no irradiados. El bajo rango de recidivas de ganglios en pacientes N0 o N+ se refirieron a aquellos pacientes que habían recibido irradiación postoperatoria. Mientras que aquellos que tenían ganglios + o N0 pero que no se les dio irradiación tuvieron altas tasas de prevalencia de recidivas.

Quimioterapia neoadyuvante:

Consiste en administrar 2 o 3 ciclos de poliquimioterapia previos a la cirugía o la radioterapia en pacientes previamente no tratados. Esto facilita la ulterior resección quirúrgica y mejora las respuestas positivas a la radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODO

PRIMERA PARTE

- ❖ Recabar los datos epidemiológicos nacionales y de nuestra área de influencia.
- ❖ Analizar estos datos.
- ❖ Tabulación de los mismos.

Resultados epidemiológicos.

Estudios epidemiológicos de la población de la República Argentina en general y de la ciudad de La Plata y área de influencia de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata en particular.

REPÚBLICA ARGENTINA

Defunciones por cáncer de la cavidad oral para el período
1989 - 1992.⁽⁴⁴⁶⁾

Grupo de edad.	Hombres: N° de defunciones.	Mujeres: N° de defunciones.
0-	-	1
1-	2	-
5-	-	1
15-	5	3
25-	14	12
35-	84	20
45-	320	55
55-	591	89
65-	355	113
75+	307	187

Tasa de mortalidad por cáncer de la cavidad oral para el período 1989 - 1992.⁽⁴⁴⁶⁾

Grupo de edad	Hombres	Mujeres
0-	-	0.1
1-	0.0	-
5-	-	0.0
15-	0.0	0.0
25-	0.2	0.1
35-	1.0	0.2
45-	5.1	0.8
55-	11.6	1.6
65-	10.8	2.7
75+	18.8	7.2

Defunciones por cáncer de la cavidad oral para el período 1989 - 1992, discriminado para Capital Federal y las distintas provincias, exceptuando Tierra del Fuego, Antártida e islas del Atlántico Sur de las que no se tienen datos.⁽⁴⁴⁶⁾

Grupo de edad	Capital Federal		Pcia. Bs. As.		Catamarca	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	1	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	1	-	-
15-	-	-	4	2	-	-
25-	3	-	5	4	1	-
35-	11	4	35	10	-	-
45-	28	11	124	17	-	1
55-	66	9	240	41	1	-
65-	49	17	144	48	2	-
75+	37	44	110	63	-	1

Grupo de edad	Chaco		Chubut		Córdoba	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	1
1-	1	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	1	1	-	-	1	4
35-	2	-	-	-	9	3
45-	10	2	5	-	41	3
55-	9	3	10	3	69	6
65-	7	1	3	-	40	8
75+	7	2	3	4	38	13

Grupo de edad	Corrientes		Entre Ríos		Formosa	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	1
25-	-	-	-	-	1	-
35-	4	-	3	2	-	-
45-	10	2	16	2	4	1
55-	16	-	21	5	-	2
65-	6	13	8	4	-	1
75+	13	19	16	5	3	2

Grupo de edad	Jujuy		La Pampa		La Rioja	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	-	-
35-	-	-	1	-	-	-
45-	-	1	7	-	-	-
55-	3	1	4	1	1	-
65-	2	-	5	-	1	1
75+	1	5	18	-	1	2

Grupo de edad	Mendoza		Misiones		Neuquén	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	1	-	-	-	-	-
25-	-	2	-	-	-	-
35-	5	-	1	-	-	-
45-	7	1	7	2	1	1
55-	18	2	17	1	4	-
65-	18	3	2	-	4	3
75+	12	7	5	2	-	-

Grupo de edad	Río Negro		Salta		San Juan	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	-	-
35-	1	-	-	-	-	-
45-	6	-	4	2	3	1
55-	6	2	12	-	3	-
65-	2	1	4	2	3	1
75+	4	-	4	2	-	2

Grupo de edad	San Luis		Santa Cruz		Santa Fe	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	2	1
35-	-	-	-	-	12	1
45-	4	1	-	-	32	8
55-	13	-	1	-	55	9
65-	10	-	-	1	25	16
75+	5	3	-	-	24	16

Grupo de edad	Santiago del Estero		Tucumán	
	M	F	M	F
0-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-
35-	-	-	-	-
45-	7	1	8	-
55-	4	3	7	3
65-	9	-	4	1
75+	8	4	8	1

Tasa de mortalidad por cáncer de la cavidad oral para el período 1989 - 1992, discriminado para Capital Federal y las distintas provincias, exceptuando Tierra del Fuego, Antártida e islas del Atlántico Sur de las que no se tienen datos.

Grupo de edad	Capital Federal		Pcia. Bs. As.		Catamarca	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	0.3	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	0.0	-	-
15-	-	-	0.1	0.0	-	-
25-	0.4	-	0.1	0.0	1.7	-
35-	1.6	0.5	1.0	0.3	-	-
45-	4.6	1.4	4.8	0.6	-	2.6
55-	11.2	1.1	11.4	1.8	3.3	-
65-	11.0	2.5	10.7	2.8	9.2	-
75+	13.8	7.9	17.2	6.5	-	7.0

Grupo de edad	Chaco		Chubut		Córdoba	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	0.9
1-	0.6	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	0.4	0.4	-	-	0.1	0.5
35-	1.0	-	-	-	1.3	0.4
45-	7.5	1.5	7.9	-	7.4	0.5
55-	9.1	3.0	22.8	7.7	15.0	1.2
65-	12.7	1.6	12.2	-	13.6	2.2
75+	26.3	6.4	30.8	40.0	26.6	5.6

Grupo de edad	Corrientes		Entre Ríos		Formosa	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	0.8
25-	-	-	-	-	0.1	-
35-	2.3	-	1.2	0.8	-	-
45-	8.2	1.6	8.3	1.0	6.9	-
55-	17.0	-	14.1	3.0	-	5.0
65-	9.8	5.8	8.0	3.2	-	4.3
75+	41.8	29.6	29.4	5.9	25.5	17.4

Grupo de edad	Jujuy		La Pampa		La Rioja	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	-	-
35-	-	-	1.5	-	-	-
45-	-	1.2	1.7	-	-	-
55-	5.1	1.7	16.5	3.6	3.6	-
65-	6.1	-	14.0	-	6.4	5.2
75+	7.0	29.3	37.8	-	10.4	17.2

Grupo de edad	Mendoza		Misiones		Neuquén	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	0.2	-	-	-	-	-
25-	-	0.5	-	-	-	-
35-	1.4	-	0.6	-	-	-
45-	2.7	0.4	5.8	1.8	1.7	1.9
55-	8.5	0.9	20.3	1.2	11.4	-
65-	13.5	1.9	4.4	-	23.1	14.6
75+	22.9	8.3	24.3	7.8	-	-

Grupo de edad	Río Negro		Salta		San Juan	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	-	-
35-	0.8	-	-	-	-	-
45-	6.7	-	2.9	1.5	3.1	1.0
55-	9.8	3.4	12.2	-	4.1	-
65-	5.6	3.0	7.0	3.4	6.7	1.9
75+	26.4	-	15.4	5.8	-	7.3

Grupo de edad	San Luis		Santa Cruz		Santa Fe	
	M	F	M	F	M	F
0-	-	-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-	0.3	0.1
35-	-	-	-	-	1.7	0.1
45-	7.4	2.0	-	-	5.6	1.4
55-	31.8	-	4.7	-	11.4	1.7
65-	38.8	-	-	11.1	7.7	3.8
75+	38.2	16.4	-	-	14.2	6.3

Grupo de edad	Santiago del Estero		Tucumán	
	M	F	M	F
0-	-	-	-	-
1-	-	-	-	-
5-	-	-	-	-
15-	-	-	-	-
25-	-	-	-	-
35-	-	-	-	-
45-	6.4	0.9	4.4	-
55-	4.7	3.3	4.6	1.9
65-	15.5	-	4.7	1.0
75+	25.5	9.9	21.7	1.7

Registros Oncológicos del Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" para el período abril - septiembre de 1997.

Frecuencia de los diagnósticos tumorales malignos, sitio primario, según morfología y grado de malignidad.⁽⁴⁴⁷⁾

Abril de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Lengua	Carcinoma a células escamosas	III	3	3	20
Otras partes y las no especific. de la boca	Carcinoma a células escamosas	II	2	2	13

Mayo de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Labio	Carcinoma a células escamosas	I	1	1	9.09
Otras partes y las no especific. de la boca	Carcinoma a células escamosas	I II	1 2	3	27.27

Junio de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Labio	Carcinoma a células escamosas Carcinoma queratinizante	I	1	3	25
		II	1		
		S/E	1		
Lengua	Carcinoma a células escamosas	I	1	1	8.33
Otras partes y las no especific. de la boca	Carcinoma a células escamosas	II	2	2	16.67
Orofaringe	Carcinoma a células escamosas	II	1	1	8.33

Julio de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Labio	Carcinoma	S/E	1	1	8.33
Piso de boca	Carcinoma a células escamosas	I	1	1	8.33
Otras partes y las no especific. de la boca	Carcinoma a células escamosas	I	1	1	8.33
Orofaringe	Carcinoma a células escamosas Carcinoma queratinizante	S/E	1	3	25
		II	1		
		S/E	1		

Agosto de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Labio	Carcinoma a células escamosas	I	2	2	14.29
Lengua	Carcinoma a células escamosas	I	3	4	28.57
		II	1		
Encía	Carcinoma verrugoso	S/E	1	1	7.14
Orofaringe	Carcinoma a células escamosas	III	1	1	7.14

Septiembre de 1997

Sitio	Morfología	Grado	Nº	Total	%
Lengua	Carcinoma a células escamosas Carcinoma queratinizante	I	1	4	33.33
		II	1		
		II	1		
		S/E	1		
Otras partes y las no especific. de la boca	Carcinoma a células escamosas	II	1	1	8.33
Orofaringe	Carcinoma a células escamosas Carcinoma queratinizante	II	2	3	25
		S/E	1		

El cáncer como una de las principales causas de muerte, por grupo de edad y sexo sobre el total de defunciones de la República Argentina.⁽⁴⁴⁸⁾

Total del país

Sexo	Cantidad	1ª causa	%	2ª causa	%
Varones	148.197	Enferm. cardíacas	22,7	Tumores malignos	19,2
Mujeres	118.019	Enferm. cardíacas	29,7	Tumores malignos	19,0
		Enferm. cardíacas	28,6	Tumores malignos	19,7

Total del país por sexo y edad

Sexo y edad	Cantidad	1ª causa	%	2ª causa	%
5 a 9 años		Accidentes	19,8	T. malignos	13,3
Varones	546	Accidentes	21,3	T. malignos	13,4
Mujeres	385	Accidentes	17,6	T. malignos	13,0
10 a 14 años		Accidentes	27,3	T. malignos	12,5
Varones	638	Accidentes	31,3	T. malignos	12,9
Mujeres	406	Accidentes	21,0	T. malignos	12,3
15 a 29 años		Accidentes	25,2	T. malignos	7,3
Varones	6.222	Accidentes	29,3	T. malignos	8,1
Mujeres	2.616	Accidentes	15,7	T. malignos	10,8
30 a 49 años		T. malignos	22,0		
Varones	14.464	Enf. cardíaca	19,4		
Mujeres	7.702	T. malignos	34,9		
50 a 64 años		T. malignos	29,1		
Varones	30.980	Enf. cardíaca	28,8		
Mujeres	15.466	T. malignos	35,9		
65 años o +		Enf. cardíaca	34,5	T. malignos	18,7
Varones	84.833	Enf. cardíaca	33,3	T. malignos	20,2
Mujeres	83.675	Enf. cardíaca	35,6	T. malignos	17,2

En nuestra área de influencia: el total bruto de casos registrados en el período 1 /1 /96 al 31 /12 /98 es de 11.152 casos. Los datos de incidencia fueron calculados sobre una base de población de 1.007.597 habitantes correspondientes a los siguientes Partidos de la Provincia: Berisso, Brandsen, Cañuelas, Castelli, Chascomús, Dolores, Ensenada, Gral. Belgrano, Gral. Paz, La Plata, Magdalena, Monte, Pila, San Vicente y Tordillo.⁽⁴⁴⁹⁾

Sitio	Masculino	Femenino	Ambos sexos
Cav. oral y faringe	13.29	4.17	8.60
Esófago	8.92	4.04	6.41
Estómago	15.54	6.68	10.98
Colon	29.03	25.19	27.06
Ano y recto	12.67	9.38	10.98
Hígado - vías biliares	4.63	4.30	4.46
Páncreas	1.09	1.22	1.15
Laringe	11.72	1.34	6.38
Bronquio y Pulmón	35.51	8.03	21.37
Mediastino y Pleura	2.31	0.89	1.58
Hueso y Cartílago	2.18	0.64	1.38
Sangre	15.74	12.53	14.09
Piel	20.99	13.49	17.13
Partes Blandas	2.18	1.79	1.98
Mama	1.22	81.57	42.57
Cervix	0	24.29	12.50
Útero	0	16.39	8.43
Ovario	0	6.49	3.34
Próstata	47.78	0	23.19
Testículo	4.36	0	2.11
Riñón	9.40	5.27	7.27
Vejiga	25.22	6.04	15.35
Cerebro	5.65	5.91	5.78
Tiroides	1.09	3.79	2.48
Primario desconocido	22.01	18.83	20.37
Ganglios	7.83	5.14	6.45
Otros	7.90	9.96	8.96
TOTAL	308.36	277.49	292.47

Tabla Nº 1: Tasa de prevalencia relativa por sexo. Sitios agrupados. (Casos nuevos por 100.000 habitantes por año). Período 1/1/96 al 31/12/98. Mrio. de Salud Pública Pcia. Buenos Aires.

La distribución específica en cavidad bucal y nasal, faringe, laringe y tráquea se detalla en la tabla N° 2.

Sitio	Masculino	Femenino	Ambos sexos
Labio	1.77	0.44	1.09
Base de lengua	1.36	0.25	0.79
Otras zonas linguales	1.84	0.70	1.25
Encía	0.34	0.06	0.19
Piso de boca	0.68	0.32	0.49
Paladar	0.95	0.32	0.62
Glándula parótida	0.88	0.57	0.72
Otras glándulas salivales	0.20	0.25	0.23
Amígdala	1.90	0.12	0.99
Orofaringe	0.68	0.19	0.43
Nasofaringe	0.81	0.25	0.52
Hipofaringe	0.20	0	0.09
Cavidad nasal / oído medio	0.61	0.12	0.36
Senos accesorios	0.06	0.06	0.06
Laringe	11.58	1.47	6.38
Tráquea	0.81	0.25	0.52

Tabla N° 2: Tasa de prevalencia relativa por sexos. ICD-O (Casos nuevos por 100.000 habitantes por año). Período 1/1/96 al 31/12/98. Mrio. de Salud Pública Pcia. Bs. As.

En la tabla N° 3 se especifican los casos prevalentes de la cavidad oral y faringe distribuidos por edad y sexo.

Grupo etario	Masculino		Femenino		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 20	1	0.88	1	2.38	2	1.27
20 - 34	1	0.88	2	4.75	3	1.9
35 - 44	8	6.97	1	2.38	9	5.73
45 - 54	30	26.1	8	19.1	38	24.2
55 - 64	31	26.9	6	14.3	37	23.6
65 - 74	32	27.8	16	38.1	48	30.6
75 -84	9	7.83	6	14.2	15	9.5
> 85	3	2.63	2	4.8	5	3.2
TOTAL	115	100	42	100	157	100

Tabla N° 3: Casos prevalentes distribuidos por edad y sexo (N y %). Período 1/1/96 al 31/12/98. Mrio. de Salud Pública Pcia. Bs. As.

En la tabla N° 4 se agrupan los casos, de la cavidad oral y faringe, distribuidos por diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	N	%
Carcinoma de células escamosas	157	60.38
Carcinoma de células escamosas y queratinizante	27	10.38
Carcinoma	23	8.84
Carcinoma indiferenciado	8	3.07
Carcinoma verrucoso	4	1.53
Adenocarcinoma	4	1.53
Epitelioma maligno	4	1.53
Carcinoma mucoepidermoide	4	1.53
Neoplasia maligna	3	1.15
Células tumorales malignas	3	1.15
Carcinoma anaplásico	3	1.15
Carcinoma adenoquístico	3	1.15
Linfoma maligno	2	0.76
Otros	15	5.77
TOTAL	260	100

Tabla N° 4: Casos prevalentes agrupados, distribuidos por Diagnóstico Histopatológico (N y %). Período 1/1/96 al 31/12/98. Mrio. de Salud Pública Pcia. Bs. As.

Las defunciones ocurridas en el período 1/1/96 al 31/12/98 en nuestra área de influencia, se detallan en la tabla N° 5 distribuidas por sexo y promedio de edad.

Sitio	Masculino	Femenino	Total
Cav. Oral y faringe	57.58	69.3	63.44
Esófago	65.25	67.44	66.34
Estómago	67.19	72.1	69.64
Colon	68.75	69.82	69.28
Ano y recto	63.95	73.41	68.68
Hígado	66.44	72.04	69.24
Páncreas	68.31	69.03	68.67
Laringe	62.54	65.25	63.89
Pulmón	63.05	63.95	63.5
Corazón	61	75	68
Hueso y Cartílago	66	66.83	66.41
Sangre	53.59	57.19	55.39
Piel	74.33	68	71.16
Mama	73.66	63.66	68.66
Cuello uterino	0	54.31	54.31
Cuerpo uterino	0	66.41	66.41
Ovario	0	65.04	65.04
Próstata	75.27	0	75.27
Testículo	33	0	33.00
Riñón	65.18	65.1	65.14
Vejiga	68.46	65.6	67.03
Cerebro	47.8	68.88	58.34
Tiroides	70.05	84.66	77.58
Sitio primario desconocido	65.45	67.66	66.55
Otros	63.02	65.93	64.56

Tabla N° 5: Defunciones - Edad promedio. Casos agrupados y distribuidos por sexo. Período 1/1/96 al 31/12/98. Mrio. de Salud Pública Pcia. Bs. As.

En los gráficos 1, 2, 3, 4 y 5 se detallan los datos más importantes de frecuencia por sexo, localización, edad y defunciones que surgen de las tablas 1 a la 5.

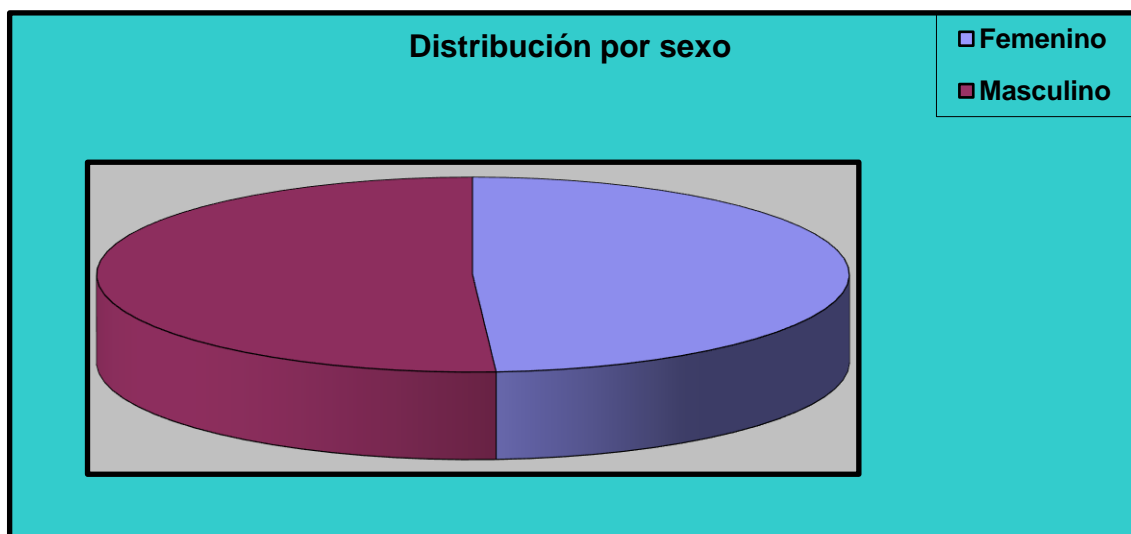
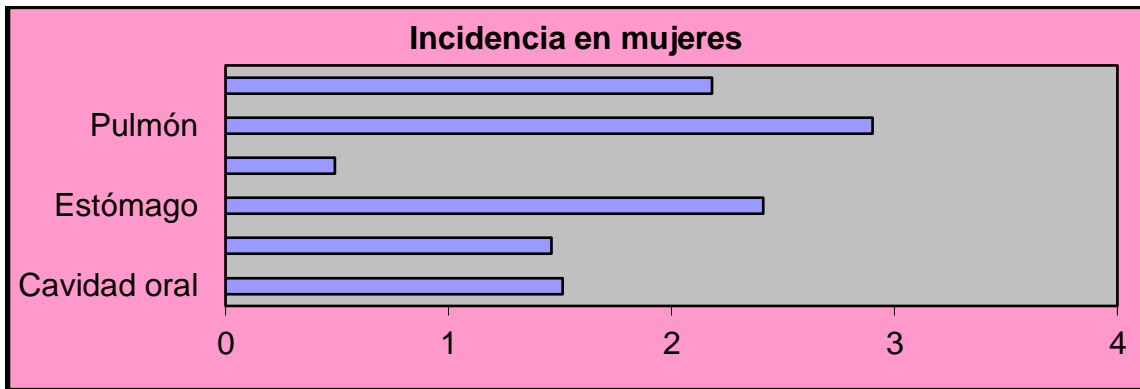
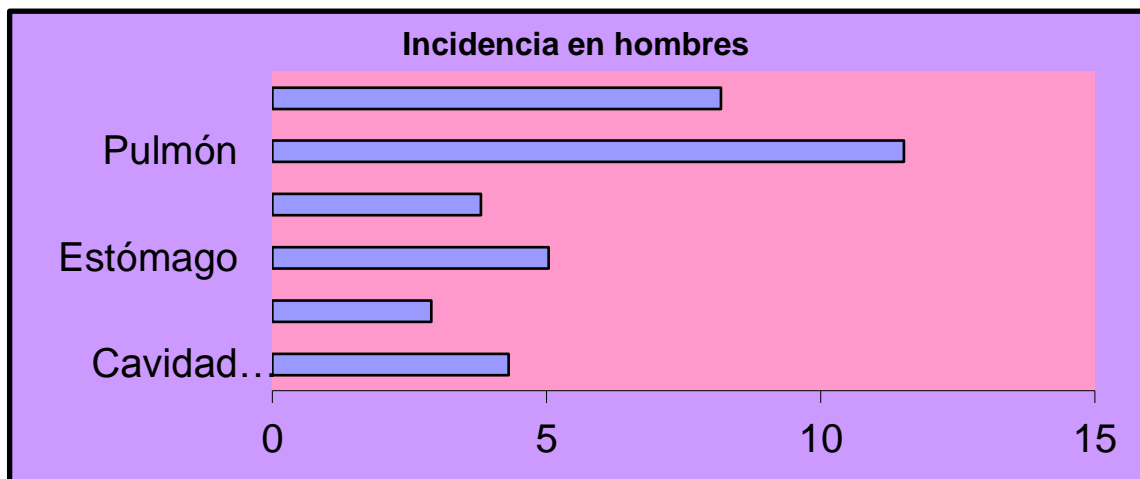


Gráfico 1





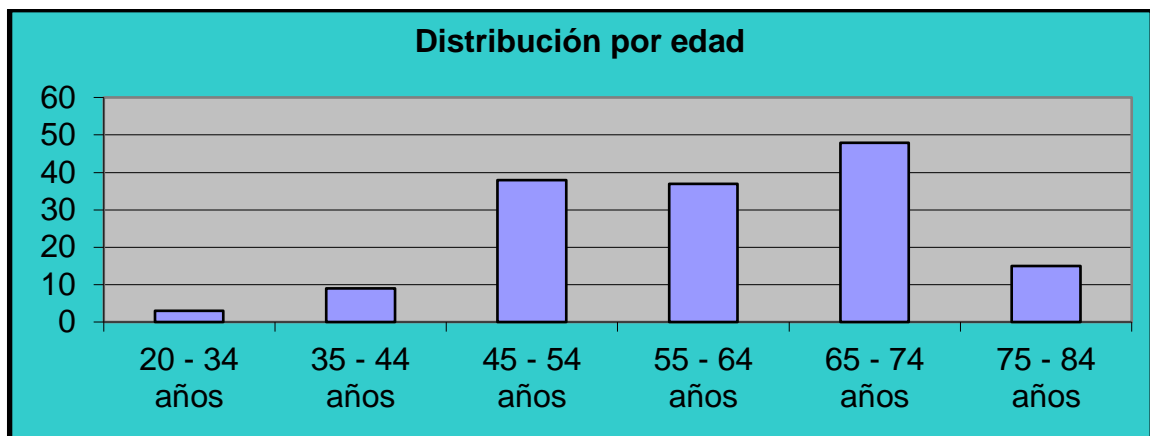


Gráfico 4

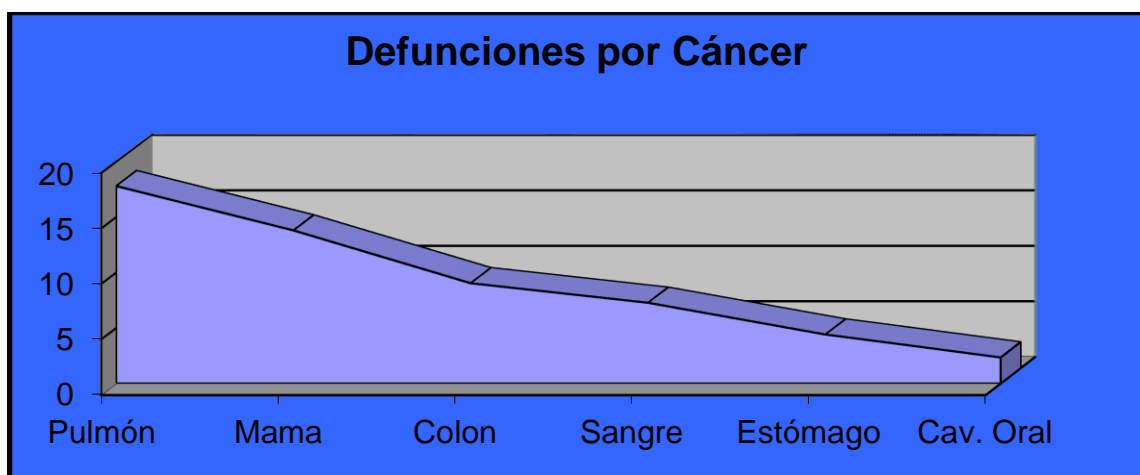


Gráfico 5

MATERIAL Y MÉTODO

SEGUNDA PARTE

- ❖ Se tomó en forma aleatoria una serie de 51 casos de carcinoma espinocelular de la mucosa bucal.
- ❖ Se analizaron los siguientes datos epidemiológicos:
 1. Edad.
 2. Sexo.
 3. Localización.
 4. Lesión clínica.
 5. Evolución.
 6. Cuadro histológico.
 7. Recidivas.
 8. Adenopatías.
 9. Metástasis.
 10. TNM.
- ❖ Se utilizaron 51 piezas quirúrgicas incluidas en parafina.
- ❖ A todas las muestras se les practicaron secciones tisulares para tinción con hematoxilina - eosina.
- ❖ Con la observación microscópica de dichas tinciones se ratificó el diagnóstico previo.
- ❖ Se agruparon los tumores en función de su grado de diferenciación, atendiendo a su atipicidad nuclear, capacidad de formar queratina, forma de infiltración, etc.

Estudio realizado sobre 51 biopsias de carcinoma espinocelular de la cavidad bucal, mucosa oral, recepcionados y diagnosticados en el laboratorio de Patología Quirúrgica de la Asignatura de Patología y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata.

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS. (II)

Grupo etario:

1- Edad:

Entre los 11 y 20 años de edad correspondieron 1.9 % de los casos. Entre 21 y 30 años 1.9 %, entre 31 a 40 años 5.8 %, entre 41 y 50 años 13.7 %, 35.3 % 51 y 60 años, 21.5 % entre 61 y 70 años, 15.7 % entre 71 y 80 años y 1.9 % entre los 81 a 90 años de edad.

La media estadística fue de 57.27 años. (Tabla N° 1).

RANGO DE EDAD	% DE CASOS
11 a 20 años	1.9 %
21 a 30 años	1.9 %
31 a 40 años	5.8 %
41 a 50 años	13.7 %
51 a 60 años	35.3 %
61 a 70 años	21.5 %
71 a 80 años	15.7 %
81 a 90 años	1.9 %

Tabla N° 1: Porcentaje de casos por rango de edad.

En el gráfico 1 se detalla la distribución por rango de 10 años y en el gráfico 2 por rango de 5 años.

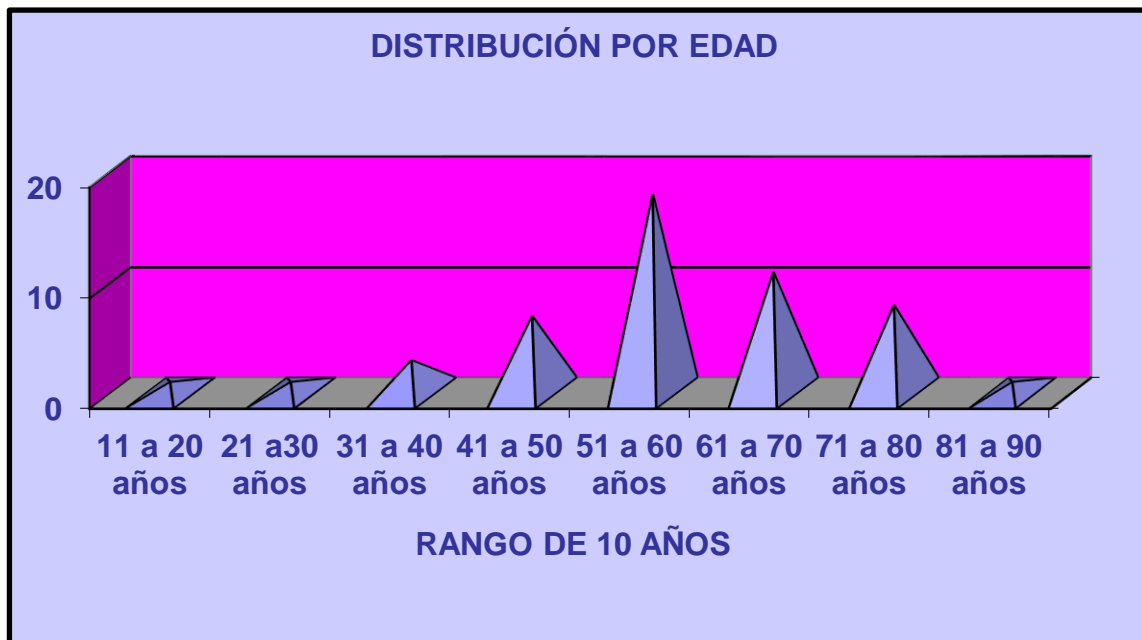
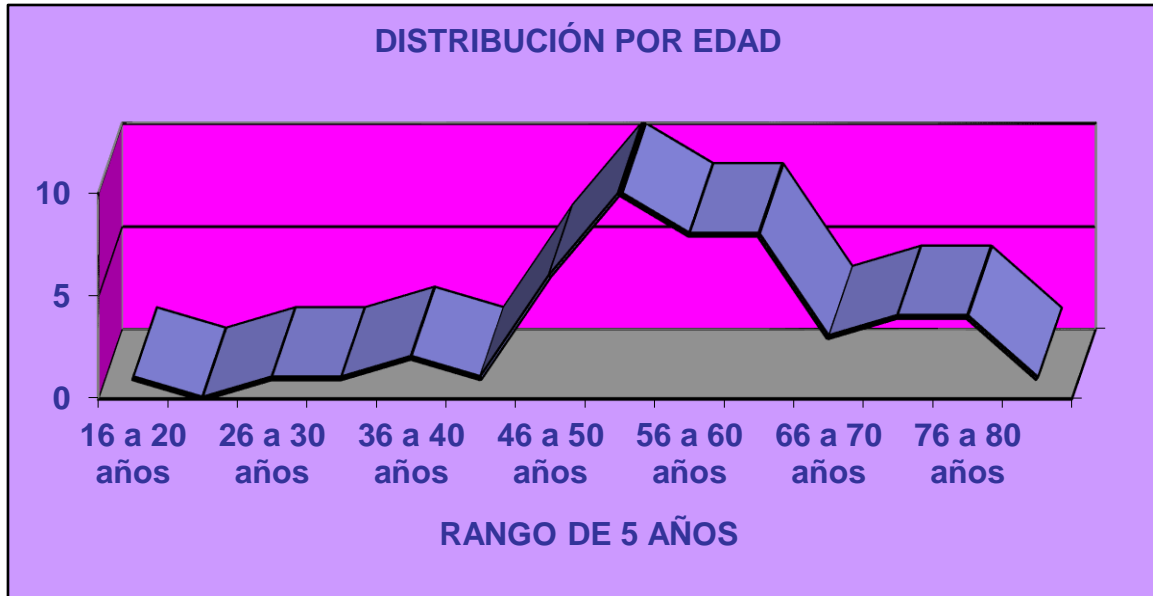


Gráfico 1

Gráfico 2



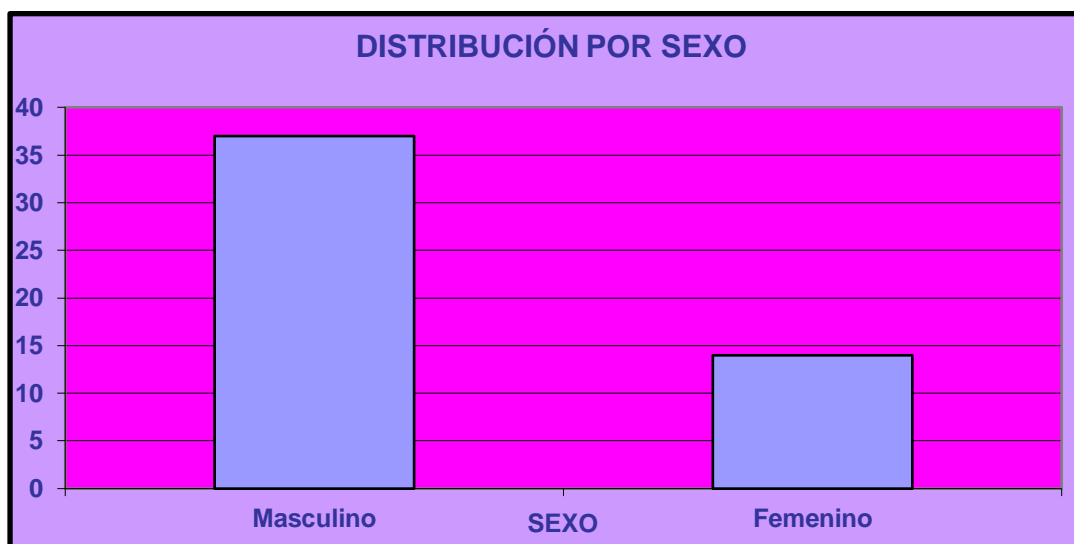
2- Sexo:

De los 51 casos seleccionados en la muestra, la relación hombre - mujer fue de 2.6: 1. El 72.5 % (37 casos) en los hombres, 27.5 % (14 casos) en las mujeres. (Tabla N° 2). Estos datos pueden observarse en el gráfico 3.

SEXO	N° DE CASOS	PORCENTAJE
Hombres	37	72.5 %
Mujeres	14	27.5 %

Tabla N° 2: N° de casos y porcentajes por sexo.

Gráfico 3



Distribución por cantidad de casos.

3- Localización:

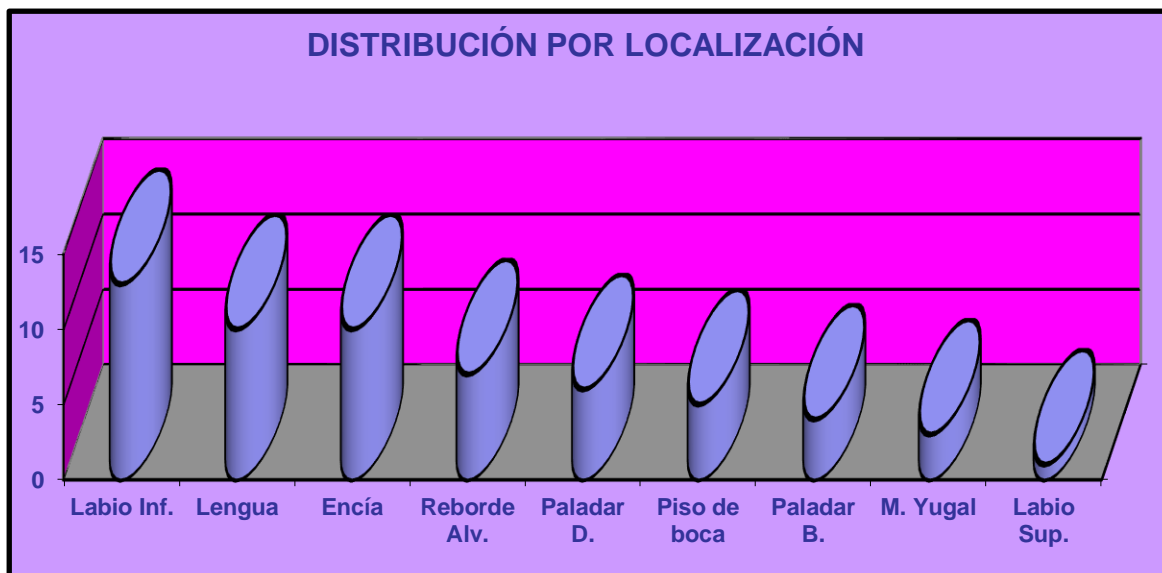
La localización de mayor prevalencia del carcinoma espinocelular de la cavidad bucal en las biopsias de la muestra seleccionada es el labio inferior.

13 casos (25.5 %), en la lengua se localizaron 10 casos (19.6 %), 10 casos en la encía (19.6 %), 7 en el reborde alveolar (13.7 %), 6 en paladar duro (11.8 %), 5 en piso de boca (9.8 %), 4 en paladar blando (7.8 %), 3 en mucosa yugal (5.8 %), 2 casos en el seno maxilar (3.9 %), 1 en el trígono retromolar (1.9 %), 1 en labio superior (1.9 %) y 1 en hemimaxilar (1.9%). (Tabla N° 3). Las zonas más representativas fueron graficadas (Gráfico 4).

LOCALIZACIÓN	Nº DE CASOS	PORCENTAJES
Labio inferior	13	25.5 %
Lengua	10	19.6 %
Encía	10	19.6 %
Reborde alveolar	7	13.7 %
Paladar duro	6	11.8 %
Piso de boca	5	9.8 %
Paladar blando	4	7.8 %
Mucosa yugal	3	5.8 %
Seno maxilar	2	3.9 %
Zona retromolar	1	1.9 %
Labio superior	1	1.9 %
Hemimaxilar	1	1.9 %

Tabla N° 3: N° de casos y porcentajes por localización.

Gráfico 4



Distribución por cantidad de casos.

4- Lesión clínica:

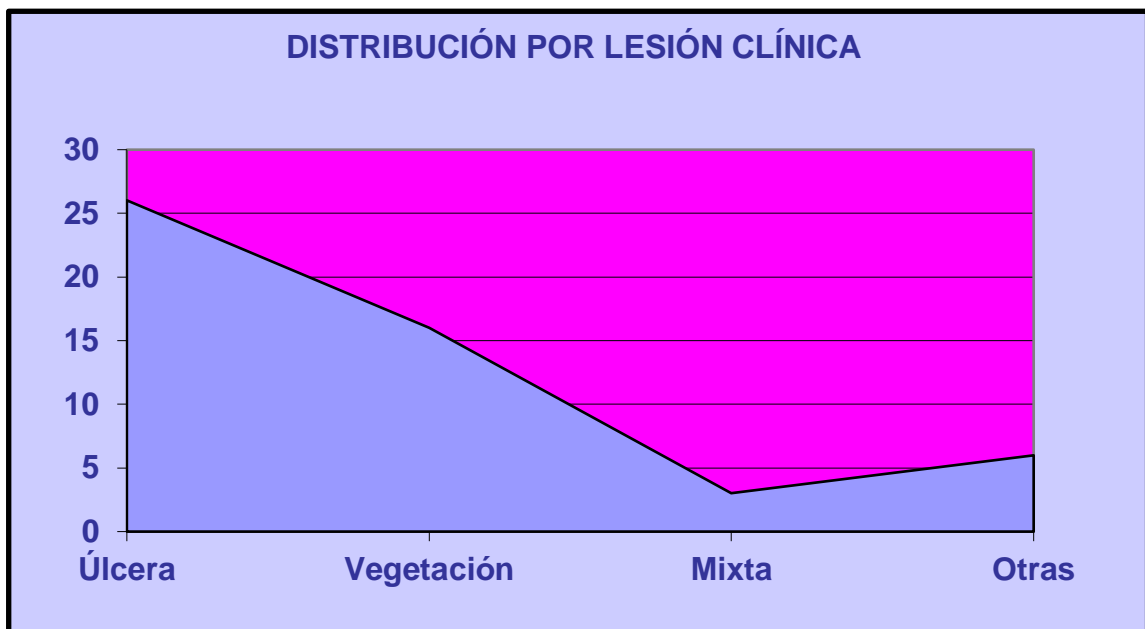
Luego de recopilar los datos clínicos de los protocolos de la muestra, surgieron los siguientes guarismos: 26 carcinomas espinocelulares se presentaron en forma de úlcera (50.9 %), 16 en forma vegetante (31.3 %), 3 ulcero - vegetantes (5.8 %) y los 6 restantes lo hicieron bajo otras formas (11.7 %). (Tabla N° 4).

La forma ulcerosa fue la más prevalente. (Gráfico 5).

LESIÓN CLÍNICA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Úlcera	26	50.9 %
Vegetación	16	31.3 %
Ulcero - Vegetante	3	5.8 %
Otras	6	11.7 %

Tabla N° 4: N° de casos y porcentajes por lesión clínica.

Gráfico 5



Distribución por cantidad de casos.

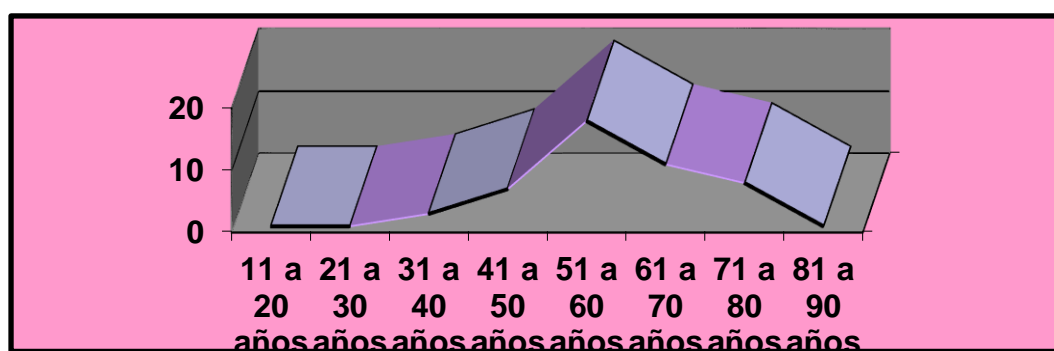
La tabla N° 5 resume los datos de las mayores prevalencias de edad, sexo, localización y lesión clínica. (Gráficos 6, 7, 8 y 9).

EDAD	SEXO	LOCALIZA - CIÓN	LESIÓN CLÍNICA
51 a 60 años (35.3 %)	Hombres (72.5 %)	Labio Inf. (25.5 %)	Úlcera (50.8%)

Tabla N° 5: Resultados porcentuales.

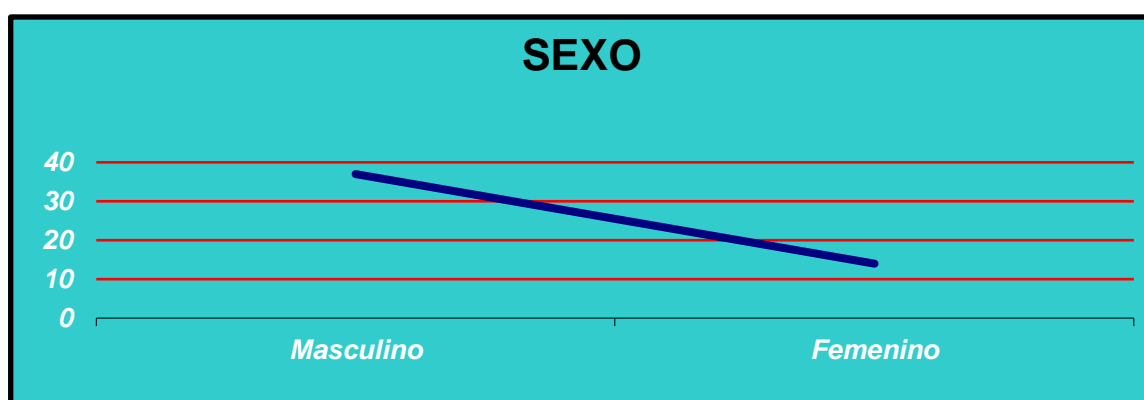
Gráfico 6

EDAD



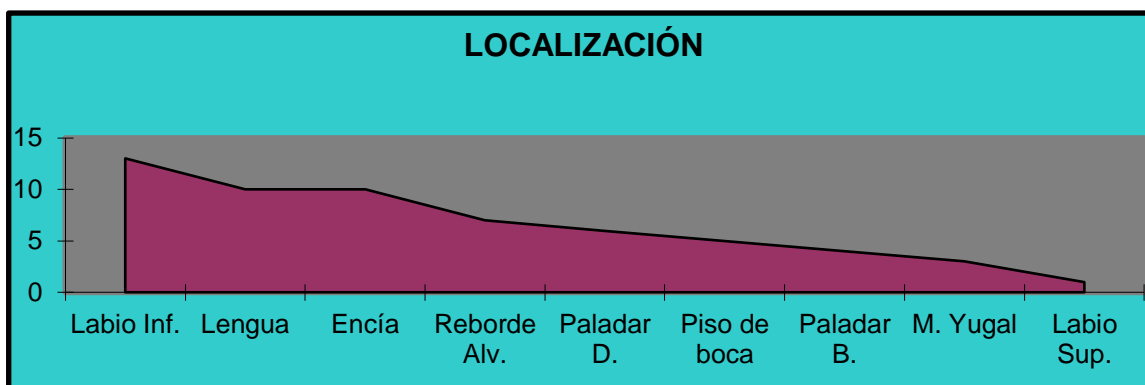
Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 7



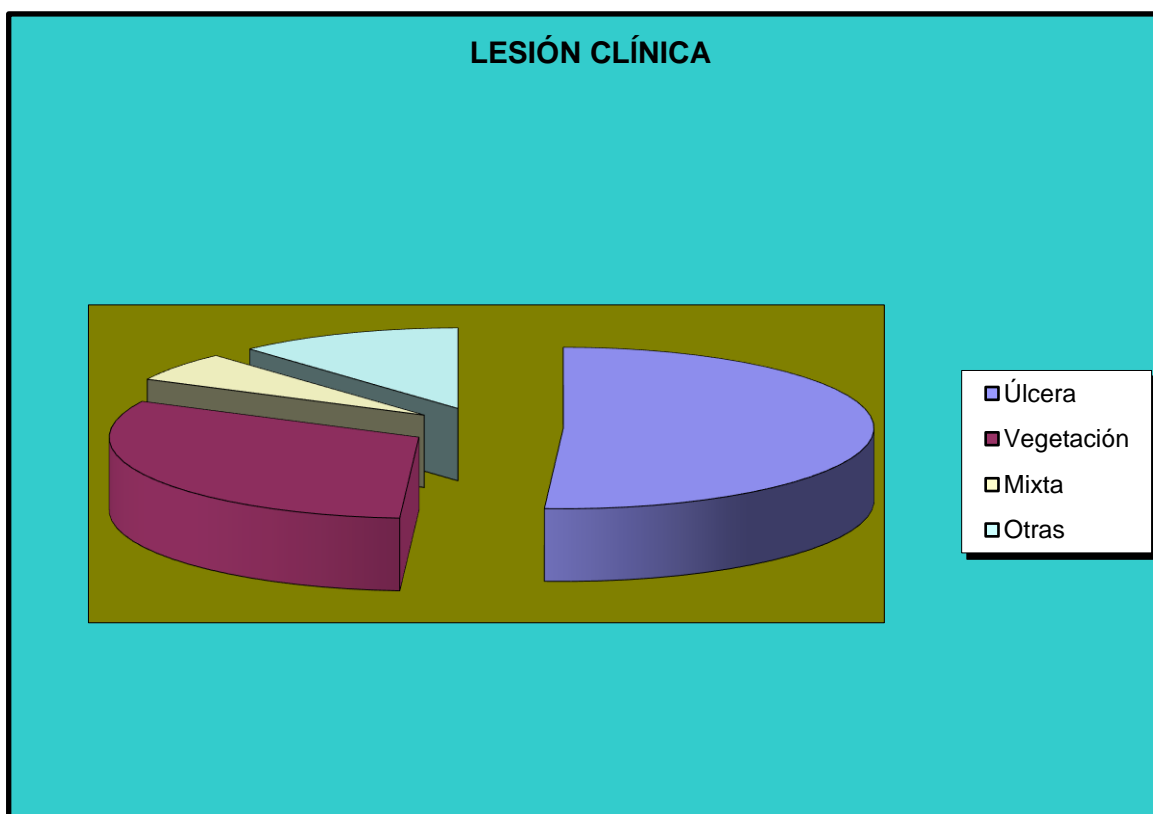
Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 8



Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 9



Distribución por cantidad de casos.

5- Evolución:

La evolución clínica de la lesión sólo pudo establecerse en 41 de los casos estudiados, registrándose un mínimo de 15 días y un máximo de 30 años. (Gráfico 10). Los picos mayores estuvieron entre el mes y los seis meses. (Tabla N° 6).

Los casos con pocos meses de evolución presentaron grado II de diferenciación.

EVOLUCIÓN	Nº DE CASOS	PORCENTAJES
15 a 25 días	4	9.7 %
1 mes	6	14.6 %
2 meses	7	17.0 %
2 meses y medio	2	4.8 %
3 meses	5	12.2 %
4 meses	3	7.3 %
5 meses	1	2.4 %
6 meses	4	2.4 %
9 meses	1	2.4 %
1 año	1	2.4 %
1 año y medio	1	2.4 %
2 años	1	2.4 %
2 años y medio	1	2.4 %
3 años	1	2.4 %
4 años	1	2.4 %
10 años	1	2.4 %
30 años	1	2.4 %

Tabla N° 6: N° de casos y porcentajes por evolución clínica.

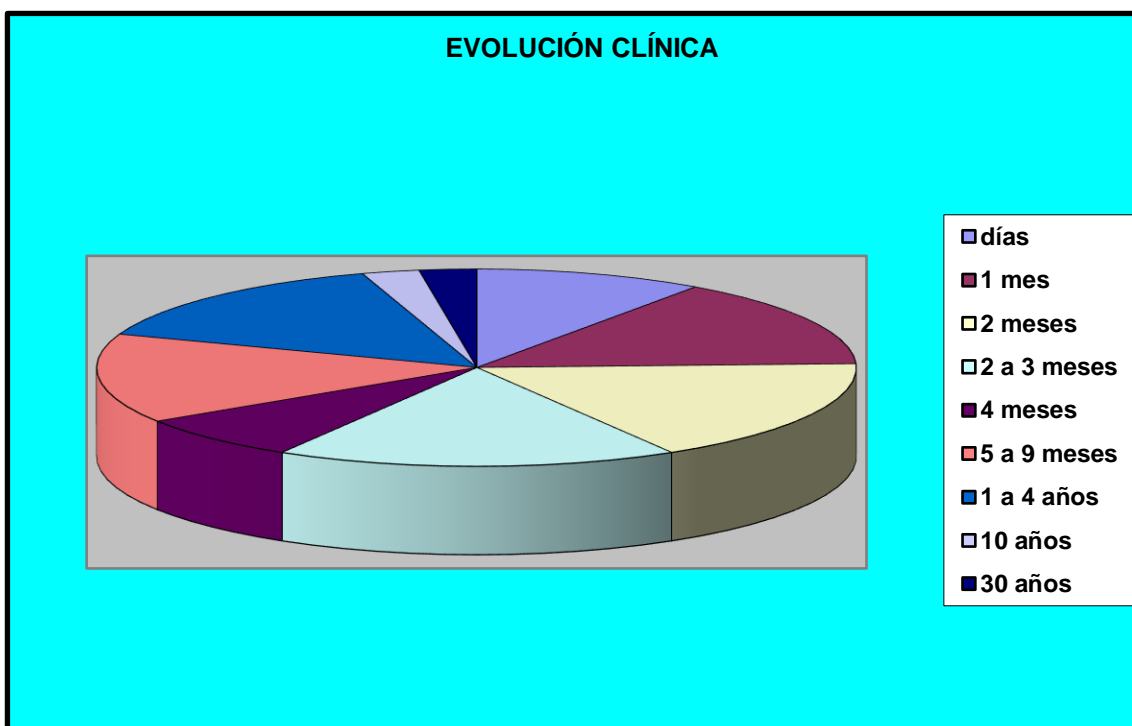


Gráfico 10

6 - Histología

1- Método por tinción de hematoxilina - eosina para microscopio óptico

Las biopsias incluidas en parafina, fueron coloreadas con hematoxilina - eosina y observadas al microscopio óptico. A los cortes se les eliminó la parafina y se los hidrató. Como disolvente de la parafina se utilizó el xilol, posteriormente se los pasó por los alcoholes, comenzando por los de mayor gradación y terminando por el agua para su hidratación. Posteriormente se dio comienzo a la coloración con hematoxilina y viraje de la misma con agua corriente, para pasar luego a la eosina. Los tiempos en que actuaron cada una de estas sustancias serían:

- 1- Xilol - 8 minutos.
- 2- Alcohol a 100° - arrastre de xilol.
- 3- Alcohol a 90° - arrastre de alcohol 100°.
- 4- Alcohol a 70° - arrastre de alcohol 90°.
- 5- Agua - arrastre de alcohol 70°.
- 6- Hemalumbre ácido de Mayer - 10 minutos o más.
- 7- Agua corriente (viraje) - 5 minutos o más.
- 8- Eosina (solución alcohólica) - medio minuto.
- 9- Deshidratación, aclaración.⁽⁴⁵⁰⁾

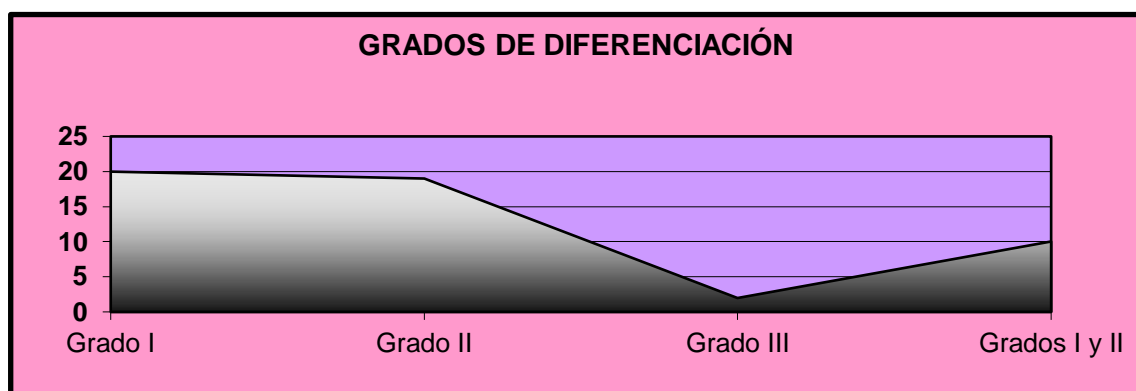
Se clasificó según los grados de diferenciación de la OMS. (Tabla N° 7). En muchos preparados se encontraron más de

un grado de diferenciación. Los resultados arrojaron los siguientes guarismos: 20 Grado I (39.21 %), 19 Grado II (37.25 %), 2 Grado III (3.92 %) y 10 que presentaron Grados I y II (19.60 %). (Gráfico 11).

GRADOS DE DIFERENCIACIÓN	Nº DE CASOS	PORCENTAJES
Grado I	20	39.22 %
Grado II	19	37.25 %
Grado III	2	3.92 %
Grados I y II	10	19.61 %

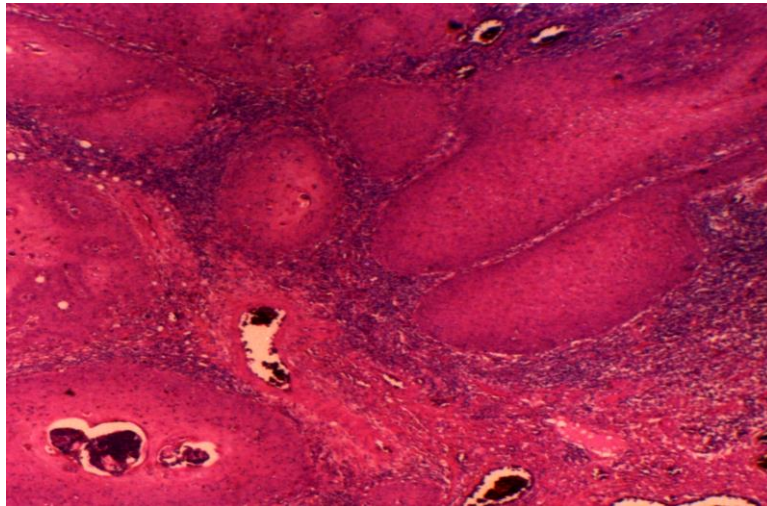
Tabla Nº 7: Nº de casos y porcentajes por grados de diferenciación.

Gráfico 11

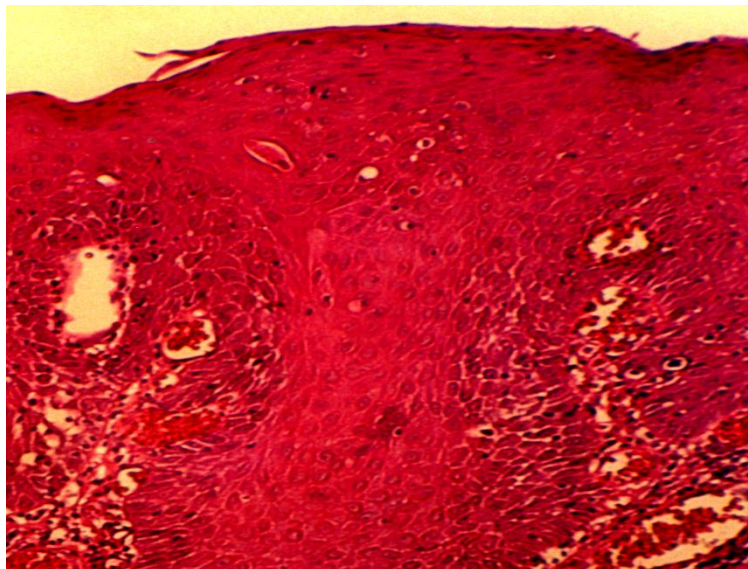


Distribución por cantidad de casos.

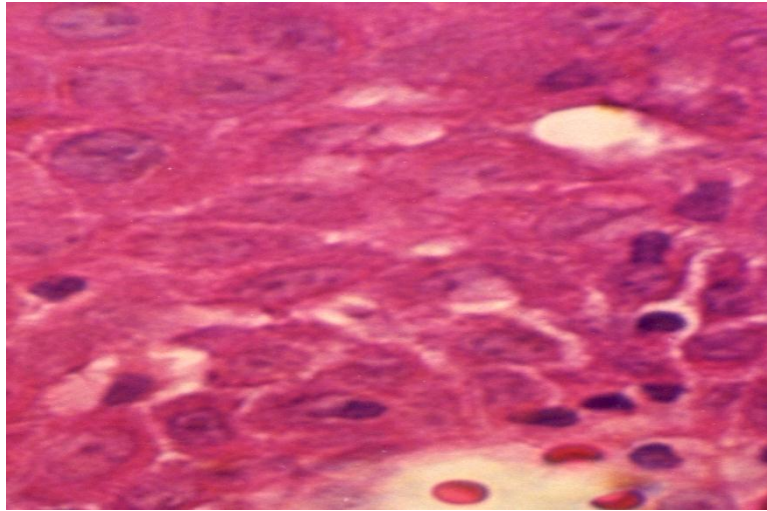
Fueron seleccionados 5 casos, histológicamente más representativo, los que se presentan a continuación.



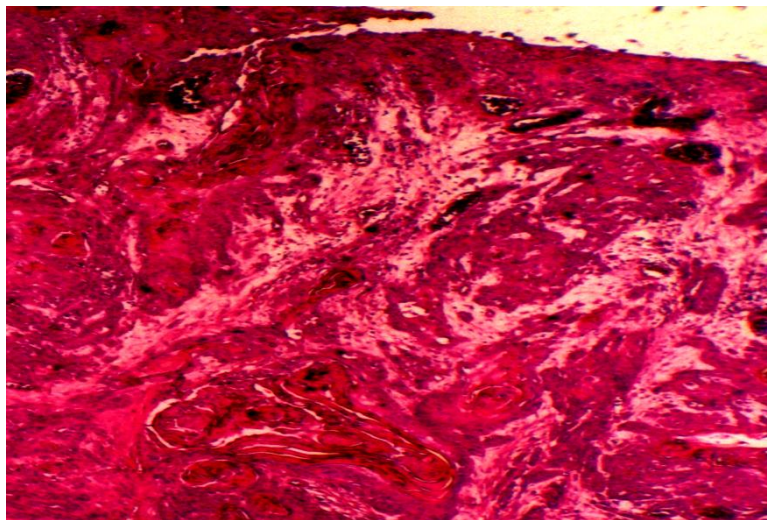
Caso 1: 283/82. X 2,5 de aumento. Tinción con hematoxilina-eosina. Carcinoma Espinocelular grado I y II localizado en mucosa yugal. Paciente masculino de 34 años. Se observan cordones y masas de epitelio invadiendo tejido conectivo, varios vasos dilatados. Abundante infiltrado



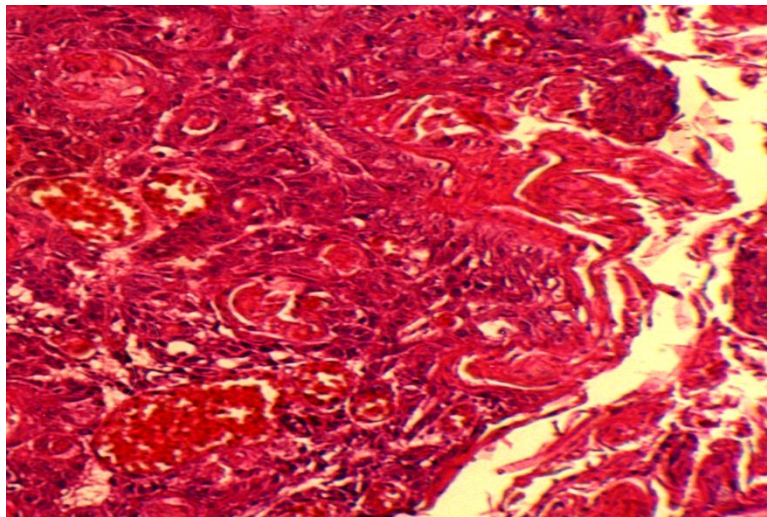
Caso 1: 283/82. A un aumento mayor (x10) se observan las masas de epitelio escamoso invadiendo el corion. Paraqueratosis en la hiperplasia epitelial. A 1-to grado de diferenciación en las células espinosas.



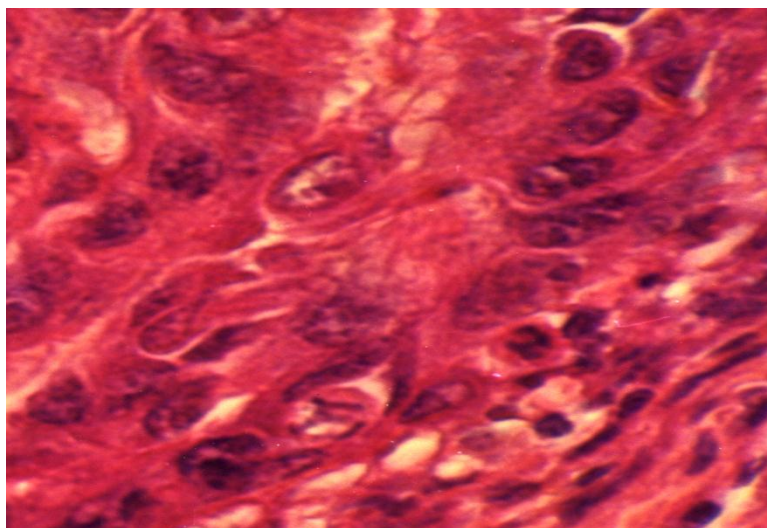
Caso 1: 283/82. X 40 de aumento. Prolongaciones neoplásicas invasoras. Células tumorales sin desmosomas, núcleos grandes, células binucleadas, pérdida de la polaridad. No se observan globos córneos.



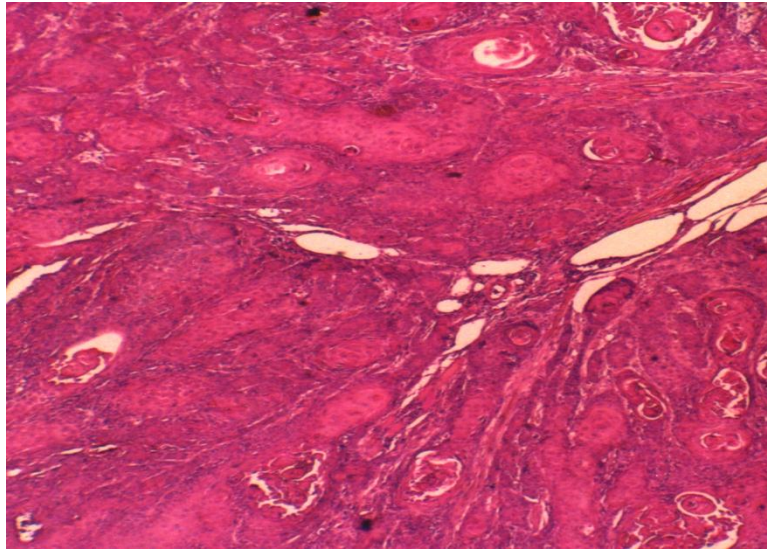
Caso 2: 16/90: x 2,5 de aumento. Carcinoma espinocelular del labio inferior en un paciente masculino de 67 años. Se observa gran invasión del corion con cordones epiteliales neoplásicos abundantes intensamente teñido. Infiltración.



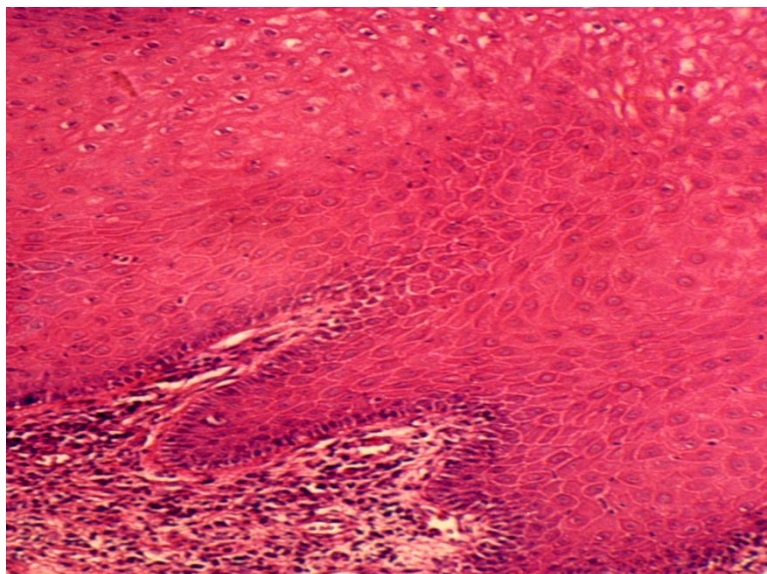
Caso 2: 16/90. X 10 de aumento. Cordones neoplásicos. Abundantes globos córneos e infiltrado en el corion.



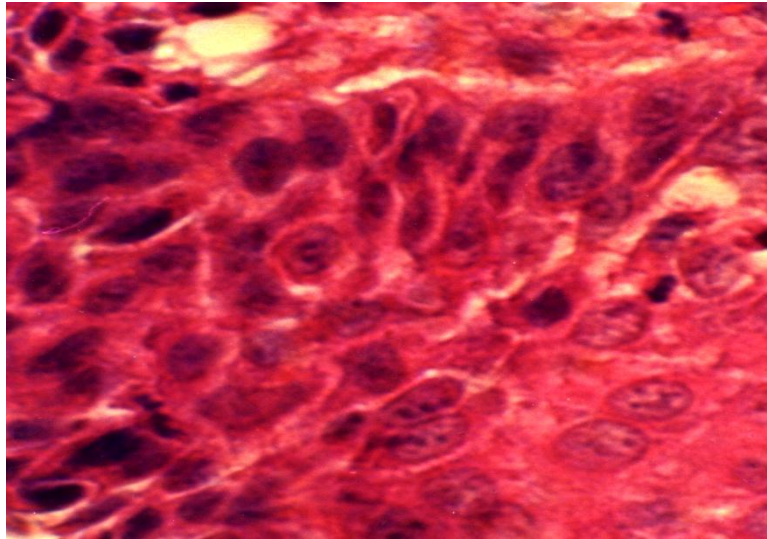
Caso 2: 16/90. X 40 de aumento. Se observan células malignas invasivas, núcleos prominentes, algunas células con 2 o 3 núcleos. Gran polimorfismo nuclear y celular. Células separadas entre sí.



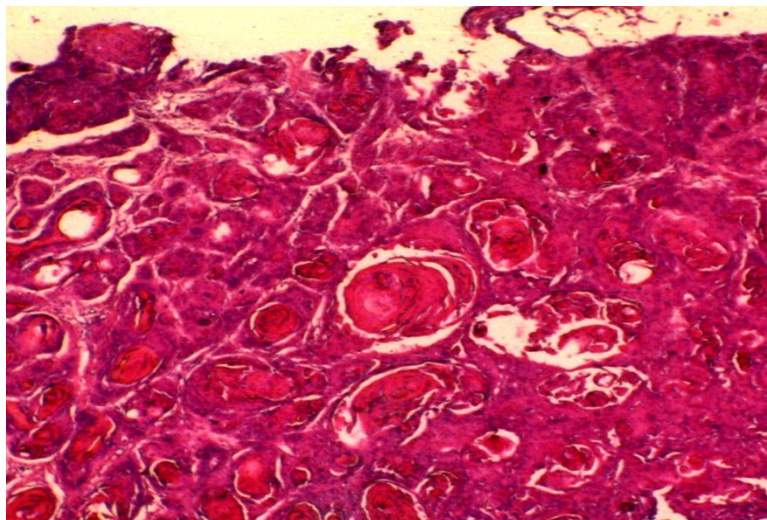
Caso 3: 208/80. X 2,5 de aumento. Carcinoma a células escamosas de la lengua, grado I. Paciente masculino de 65 años. Corte con visión panorámica, se puede observar cordones y masas invadiendo el corion. Abundantes globos córneos e infiltrado.



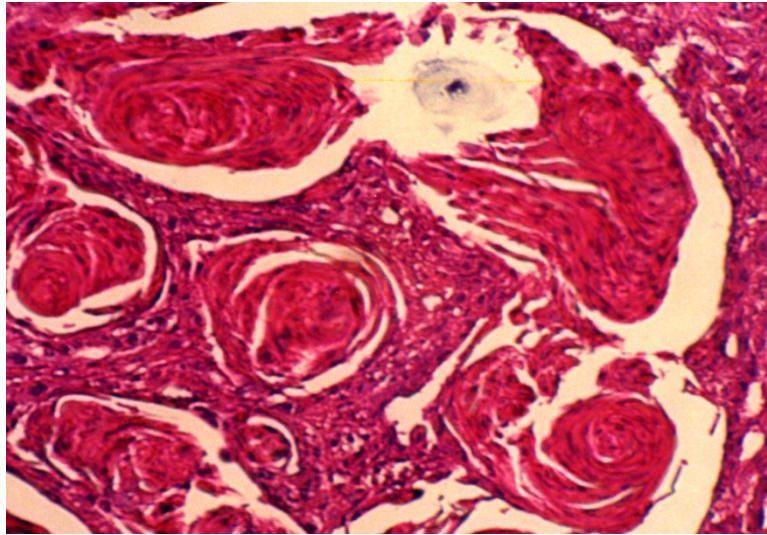
Caso 3: 208/80. X 10 de aumento. Displasia epitelial, se observan células coilocíticas. Prolongaciones digitiformes tumorales avanzando en el estroma con reacción linfocitaria importante.



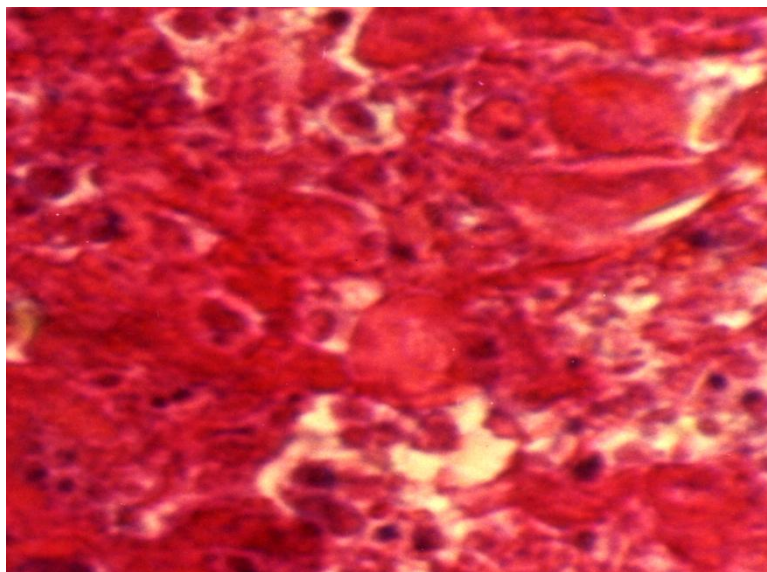
Caso 3: 208/80. X 40 de aumento. Bandas de células tumorales escamosas con gran diferenciación e hiper cromasia.



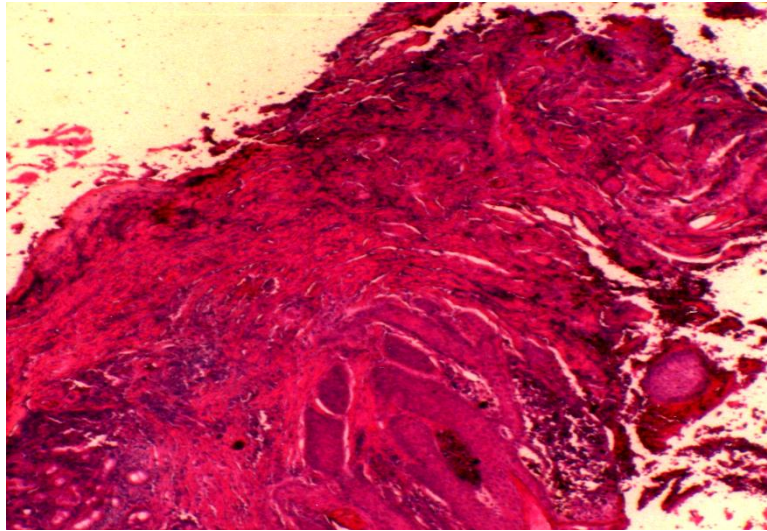
Caso 4: 58/77. X 2,5 de aumento. Carcinoma espinocelular de encía, grado I y II. Paciente masculino de 47 años. Corte de tejido con desprendimiento por la técnica de la zona superficial del epitelio. Se observa una masa regular con polimorfismo y formación de perlas córneas.



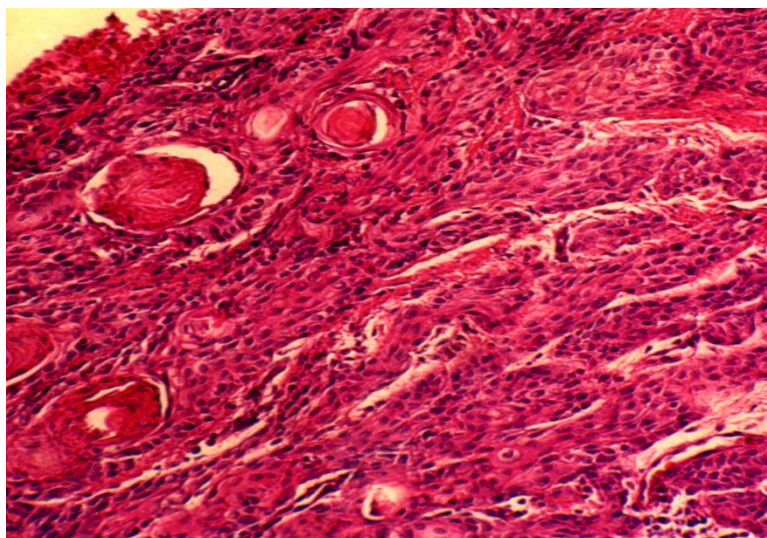
Caso 4: 58/77. X 10 de aumento. Corte transversal de cordones displásicos. Estroma de tejido conjuntivo con infiltración. Abundantes perlas córneas.



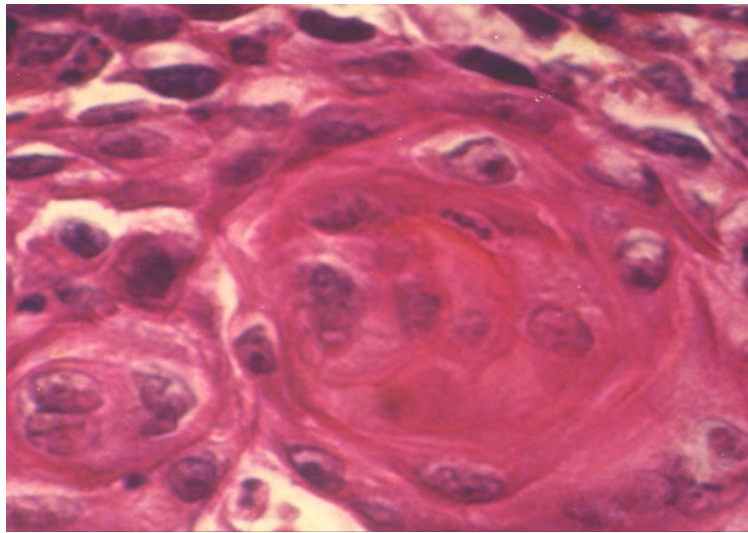
Caso 4: 58/77. X 40 de aumento. Varias células multinucleares hiper cromáticas con invasión de todo el estroma conectivo.



Caso 5: 264/81. X 2,5 de aumento. Carcinoma a células escamosas, grado I de mucosa lingual y piso de boca. Paciente masculino de 53 años. La lesión muestra superficie erosiva con infiltración prominente de células tumorales atípicas entre estratos musculares adyacentes.



Caso 5: 264/81. X 10 de aumento. Atípicos haces de células tumorales y polimorfos cuerpos córneos con importante infiltrado linfoplasmocitario entre las masas neoplásicas.



Caso 5: 264/81. X 40 de aumento. Perlas córneas con láminas concéntricas de queratina, células tumorales escamosas diferenciadas de gran tamaño, hiperchromasia.

Análisis histológico de 5 de los 51 casos elegidos.

Caso	Localización	Grado Diferenc.	X 2,5	X 10	X 40
1: 283/82	Mucosa yugal	I y II	Masas epiteliales. Abundante infiltrado.	Atipias celulares. Hiperchromasia. Abundante infiltrado.	Pérdida de la adhesión celular. Polimorfismo nuclear. Leve disqueratosis.
2: 16/90	Labio.	II	Infiltración en cordones.	Disqueratosis y abundantes globos córneos.	Pérdida de la adhesión celular. Polimorfismo nuclear y celular. Disqueratosis.
3: 208/80	Lengua	I	Digitaciones invadiendo corion. Disqueratosis.	Hiperplasia escamosa . Disqueratosis. Imágenes compatibles con coilocitosis. Infiltrado inespecífico.	Pérdida de la adhesión celular. Polimorfismo celular. Hiperchromasia. Pérdida de polarización. Células binucleadas. Mitosis.

Caso	Localización	Grado Diferenc.	X 2,5	X 10	X 40
4: 58/77	Encía	I y II	Abundante invasión del estroma. Disqueratosis.	Abundante disqueratosis. Abundante infiltrado.	Abundante disqueratosis. Pérdida de la adhesión celular. Polimorfismo nuclear. Hiper cromasia.
5: 264/81	Lengua y piso de boca	I	Infiltración en cordones.	Invasión en cordones. Disqueratosis. Gran infiltrado.	Alto grado de disqueratosis. Alto grado de hiper cromasia. Pérdida de la adhesión celular. Polimorfismo nuclear.

Del análisis histológico resulta:

- Con aumento x 2,5 se observa: invasión de vasos, disqueratosis, infiltración del corion e invasión en cordones.
- Con aumento x 10 lo más característico que llama la atención, en el caso 3, una hiperplasia escamosa basilar de lengua.
- X 40 de aumento ya se ven perfectamente la pérdida de adhesión celular, el pleomorfismo, hiper cromasia y mitosis en todos los casos.

7 - Inmunohistoquímica:

La técnica de inmunofluorescencia fue modificada con la introducción de una técnica con inmunoenzimas en 1966, año en el que Nakane y Pierce⁽⁴⁵¹⁾, utilizaron con éxito la peroxidasa de rábano, iniciando la era de la inmunohistoquímica enzimática. El método que utilizaron fue descrito poco antes por Graham y Karnovsky⁽⁴⁵²⁾, consiste en hacer reaccionar la peroxidasa con su sustrato específico, el peróxido de hidrógeno, en presencia del cromógeno. La técnica de inmunoperoxidasa ofrece múltiples ventajas frente a la inmunofluorescencia, entre éstas: aumento de la sensibilidad, poder utilizar tejidos congelados, fijados en formol y secciones en parafina, capacidad para ser contrastada con tinciones de rutina (hematoxilina) y posibilidad de doble tinción en la misma sección tisular.⁽⁴⁵³⁻⁴⁵⁴⁾

Los resultados inmunohistoquímicos, en muchos casos, determinarán la estirpe de una neoplasia y conducirá a un diagnóstico preciso. Por este motivo, es preciso recordar que las técnicas inmunohistoquímicas, a pesar del gran avance que han experimentado en los últimos años, siguen adoleciendo de variabilidad y problemas de sensibilidad y/o especificidad, en mayor o menor grado, dependiendo del anticuerpo utilizado, de las características de los tejidos, del procedimiento inmunohistoquímico y de la pericia del personal encargado de realizarlas.

Procesamiento de los tejidos: La congelación de los tejidos no fijados constituye la mejor forma de conservar la antigenicidad, sin embargo plantea dificultades añadidas a la inclusión rutinaria de los tejidos en parafina. Los estudios retrospectivos no permiten el uso de anticuerpos únicamente

aplicables a tejidos congelados, ya que los tejidos almacenados en casi todos los laboratorios están incluidos en parafina.

Las variaciones de pH, tiempo de fijación, temperatura y características de la fijación, influirán sobre la antigenicidad de la muestra estudiada.⁽⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁶⁾

Los medios de fijación más difundidos siguen siendo los aldehídos (formaldehído y glutaraldehído), siendo el formol el fijador más utilizado.⁽⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁸⁾

El proceso de inclusión en parafina aumenta la tinción de fondo respecto a las secciones congeladas. Previamente a la aplicación de las técnicas es preciso una desparafinación lo más completa posible.⁽⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁰⁾

Los cortes en parafina se obtienen con un grosor que oscile entre 5 y 10 micrones.⁽⁴⁶¹⁾ Se debe tener en cuenta que cortes demasiado finos facilitarían el desprendimiento de los tejidos en los múltiples lavados y disminuirá la concentración antigénica. Los cortes de mayor grosor originarán superposición celular, dificultades en la desparafinación y disminución en el número de muestras que es posible obtener de cada lesión.

Debido a los numerosos lavados que deben efectuarse, es frecuente que se desprendan los cortes, se recomienda usar un adhesivo que fije las secciones a los portaobjetos.

La pérdida de antigenicidad inducida por el uso de fijadores que contienen aldehídos pueden atenuarse mediante el uso de enzimas proteolíticas que desenmascaren los antígenos y aumente la inmunotinción. La digestión enzimática no es recomendable de modo universal, ya que, en algunos casos, puede aumentar la destrucción de los tejidos y antígenos, creando falsos negativos y aumentando la tinción inespecífica. Cuando es necesaria la digestión enzimática con agentes proteolíticos, disponemos de diferentes enzimas, se destacan la tripsina, proteasa, pronasa, solución de pepsina, etc.⁽⁴⁵⁹⁻⁴⁶²⁻⁴⁶³⁾

Posteriormente al tratamiento enzimático y antes de la aplicación de los anticuerpos, es necesario inhibir la actividad de la peroxidasa endógena mediante peróxido de hidrógeno, para evitar la tinción de fondo inespecífica.⁽⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁷⁾

Los cambios de dilución del anticuerpo primario a utilizar van a determinar variaciones en los resultados.

Los cromógenos más difundidos son la 3-3-diaminobencidina (DAB) y el 3-amino-9-etilcarbazol (AEC), que ofrecen un color marrón y rojo, respectivamente. Los inconvenientes del primero es que el color puede inducir confusión con pigmentos melánicos y hemáticos presentes en algunas lesiones.⁽⁴⁶⁵⁾ El segundo es soluble en disolventes orgánicos. El medio de contraste asociado habitualmente a los procedimientos inmunohistoquímicos es la hematoxilina de Mayer.

Para asegurar que el procedimiento técnico que estamos utilizando se desarrolla correctamente, es necesario hacer una serie de controles.⁽⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸⁻⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰⁾ El control negativo consiste en reemplazar el anticuerpo primario por suero no inmune, otro anticuerpo o buffer, utilizando el mismo tejido que para el control positivo, si se obtiene positividad ésta será inespecífica. En el control positivo se utiliza una muestra de tejido que se procesa igual que el resto de las secciones, en la que se tiene la certeza de que se encuentra el antígeno objeto de estudio. Se añadirá esta muestra a cada batería, con el objeto de controlar la positividad. Si en la muestra de control obtenemos resultado negativo, significará que existe algún fallo en el procedimiento y que se ha obtenido un resultado falsamente negativo.

Causa de falsos negativos: Mala fijación, manejo defectuoso de los cortes, desnaturalización de los antígenos por el calor (que impide que los anticuerpos los reconozcan), enmascaramiento antigénico o densidad antigénica por

debajo de los niveles de detección, uso de diluciones elevadas del anticuerpo, interpretación incorrecta.

Causas de falsos positivos: Presencia de peroxidasa endógena por una mala inhibición, reacciones cruzadas inespecíficas entre antígenos y anticuerpos, artefactos por dilución o por deficiente dilución del cromógeno, interpretación incorrecta de los resultados.

Inmunohistoquímica en el carcinoma escamoso de la cavidad oral

En cuanto a la biología celular de estos tumores, los genes supresores son los que han recibido mayor atención y dentro de ellos, el **P-53** se ha visto alterado con mayor frecuencia en los carcinomas del tracto aerodigestivos superior.

La sobreexpresión o mutación de P-53, se ha demostrado con mayor frecuencia en células de carcinoma de la mucosa oral, que en cualquier otro cáncer humano, por lo que evaluamos en 5 carcinomas escamosos de dicha mucosa.

Se utilizaron tejidos parafinados, de los que se obtuvieron cortes de 4 μ m de espesor, que se colocaron en vidrios silanizados. Posteriormente se realizó incubación overnight con un anticuerpo monoclonal para detección de P-53 (clon DO-7, Dako), utilizándose luego Kit de detección Vectastain (PK-6102, Vector) y revelado con Diaminobencidina. La inmunotinción se interpretó como débil, moderada o intensa y según su localización se consideró focal (hasta un 10% de núcleos teñidos), regional (entre un 11% y un 50%) y difusa (más del 50%). Los criterios mínimos para considerar la reacción positiva es la presencia de tinción focal, moderada

en núcleos de células tumorales, observándose en todos nuestros casos reacción positiva.

En cuanto a la actividad *proliferativa tumoral* que refleja su potencial biológico y puede evaluarse por distintos métodos, hemos también utilizado técnicas de inmunomarcación que se han detallado previamente, para la demostración de un marcador de proliferación tumoral, **Ki-67** (clon Mib-1 Novocastra) de localización nuclear, con tinción específica a este nivel. La fracción de proliferación se consideró elevada a partir de un 15%, de núcleos teñidos, observándose aumento de la misma en los 5 casos estudiados.

En lo que se refiere a *oncoproteínas*, evaluamos la presencia o no de c-erB-2, en estos 5 tumores, con el mismo procedimiento utilizado para P-53 y Mib-1.

Este protooncogen, codifica una proteína de membrana que es detectable por inmunomarcación y se consideró positiva solamente en aquellos casos con clara tinción de la membrana celular. En este estudio, los 5 casos demostraron intensa positividad en la membrana de las células tumorales evaluadas.

Procedimiento técnico empleado

Se utilizaron cortes en blanco, de tacos parafinados, provenientes de tejidos fijados en formol. Después de la desparafinización, se realizó inhibición de la peroxidasa endógena con Metanol y agua oxigenada por 30 minutos. Posteriormente, realizamos desenmascaramiento antigénico con Buffer Citrato, en Microondas durante 15 minutos, después de lo cual los cortes se incubaron durante 20 minutos en suero normal de caballo.

El paso siguiente consistió en la colocación del anticuerpo primario (en nuestro caso P-53, Mib-1 y c-erB-2), con incubación overnight. Luego incubamos con una solución de anticuerpo secundario biotinilado (1: 100) por 30 minutos y

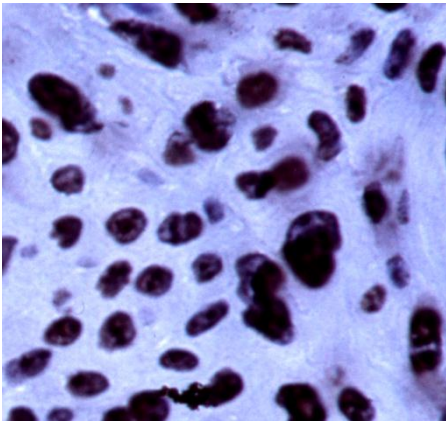
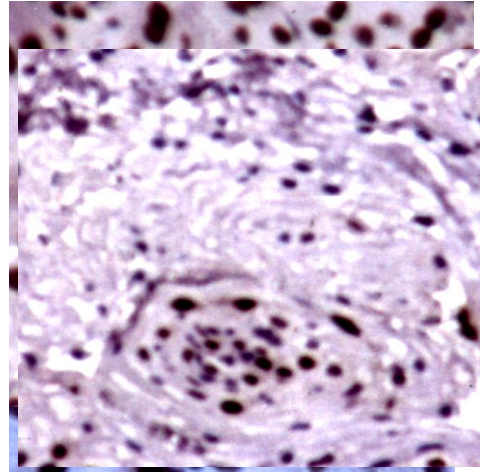
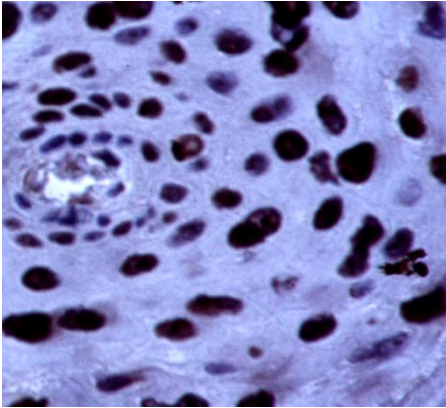
posteriormente con una solución de Avidina-peroxidasa (1:80) (Vectastain ABC), por 30 minutos también.

Finalmente, para el revelado, utilizamos una solución con Diaminobencidina por 5 minutos y contraste con Hematoxilina.

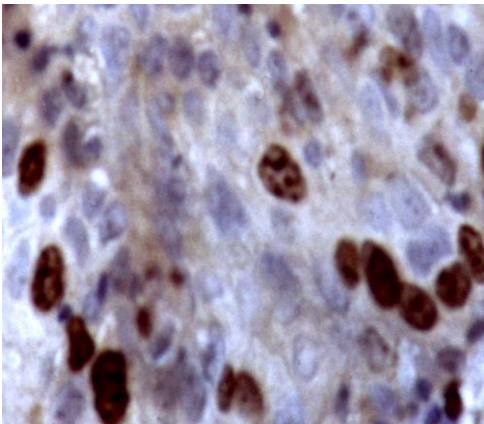
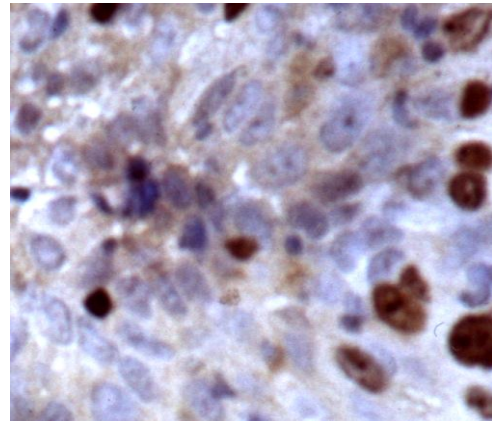
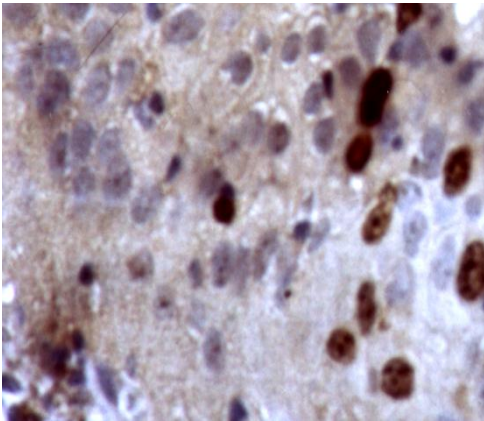
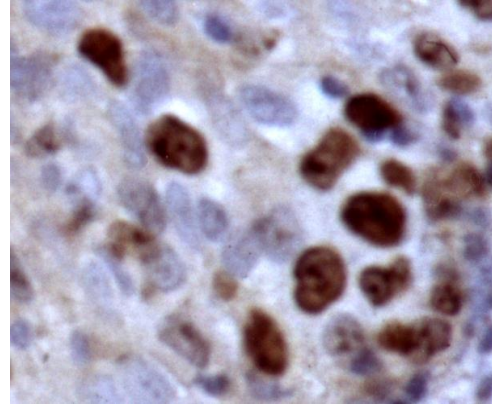
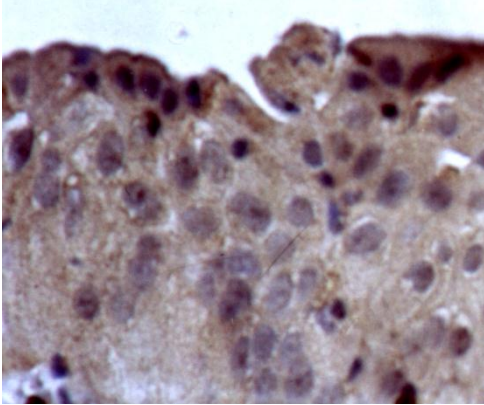
Resultados

Del estudio inmunohistoquímico se observó un aumento de hipercromasia nuclear mediante la marcación con las oncoproteínas P53 y Mib-1.

Marcación positiva para Mib-1



Marcación positiva para P53



8 - Recidivas:

En la muestra se encontraron 5 casos (9.8 %) de recidiva de carcinoma espinocelular. (Tabla N° 8) 3 localizadas en el labio inferior: una con manifestación clínica de úlcera, en un paciente varón de 57 años de edad, con una biopsia anterior, en la misma zona, diagnosticada como carcinoma espinocelular Grados I y II. La recidiva reveló un tumor con las mismas características histopatológicas. La segunda pertenece a una lesión exofítica, indolora en una paciente de 72 años de edad, el resultado de la biopsia fue carcinoma espinocelular Grado I. La tercera es una lesión verrugosa de la semimucosa del labio inferior, en un paciente varón de 76 años de edad, tiene una biopsia previa de un año atrás con diagnóstico de carcinoma espinocelular poco infiltrante, la recidiva fue diagnosticada histopatológicamente como carcinoma espinocelular Grado I.

De las dos recidivas restantes una se presentó en un paciente masculino de 52 años de edad, con una biopsia anterior con diagnóstico de carcinoma espinocelular de Grados I y II. El material enviado en esta oportunidad fue hemimaxilar superior e inferior derechos, huesos propios de la nariz, cartílago nasal, etmoides, palatinos y pilar anterior derecho, el resultado de la biopsia fue carcinoma espinocelular Grados I y II.

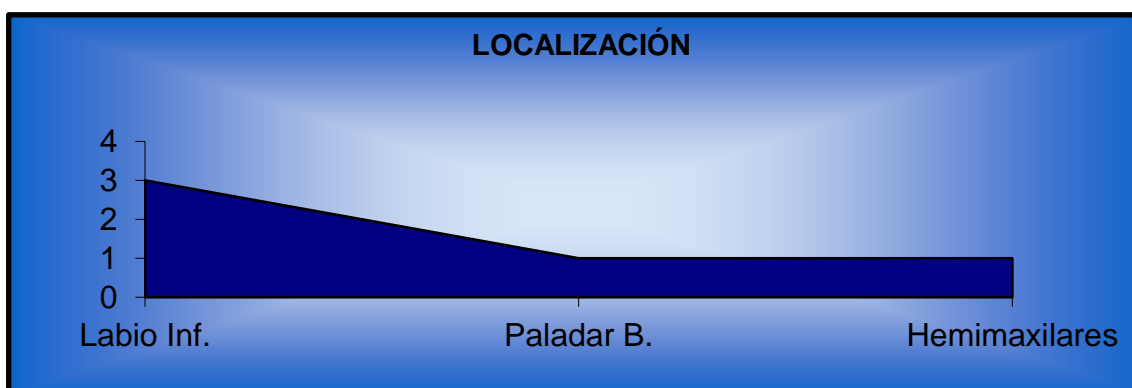
La última recidiva encontrada pertenece a un paciente de sexo femenino, de 61 años de edad, biopsia anterior con diagnóstico de carcinoma espinocelular Grado I. La paciente presentó una úlcera en paladar blando, el material remitido fue hemimaxilar superior derecho y paladar

blando, el diagnóstico histopatológico fue carcinoma espinocelular Grado I. (Gráficos 12, 13, 14, 15 y 16).

SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	LESIÓN CLÍNICA	BIOPSIA ANTERIOR	RECIDIVA
Hombre	57 años	Labio Inf.	Úlcera	SI	Grado I y II
Mujer	72 años	Labio Inf.	Vegetante	NO	Grado I
Hombre	76 años	Labio Inf.	Verrugosa	SI	Grado I
Hombre	52 años	Hemimaxs. Derechos	Úlcera	SI	Grado I y II
Mujer	61 años	Paladar B.	Úlcera	SI	Grado I

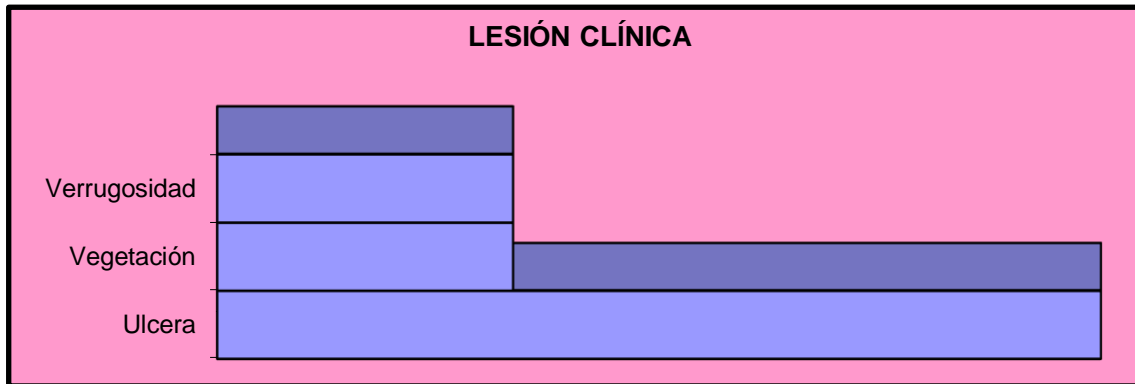
Tabla N° 7: Recidivas.

Gráfico 12



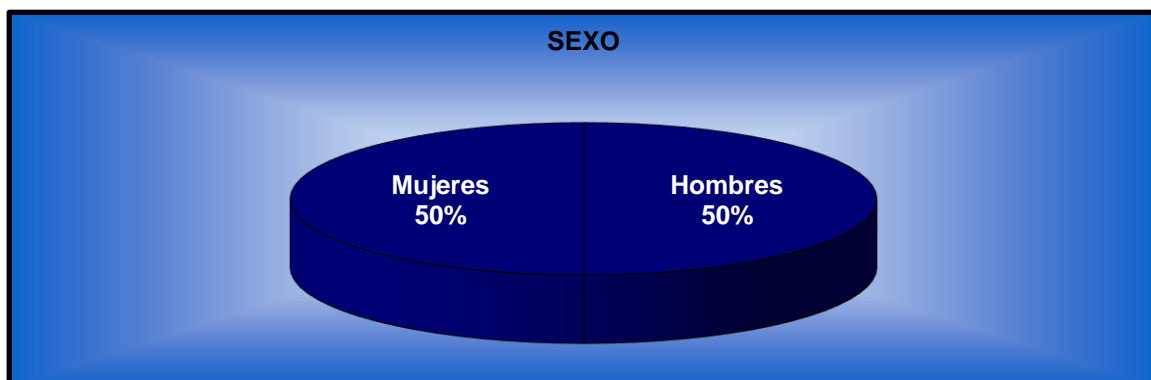
Recidivas: Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 13



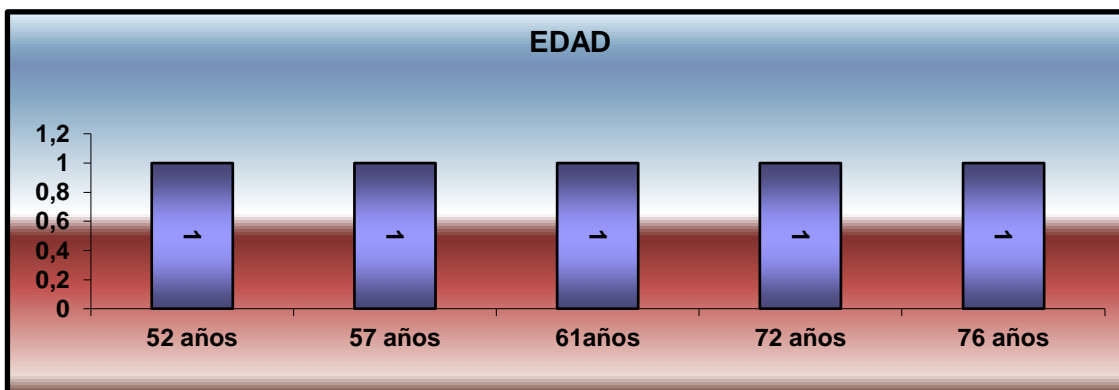
Recidivas: Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 14



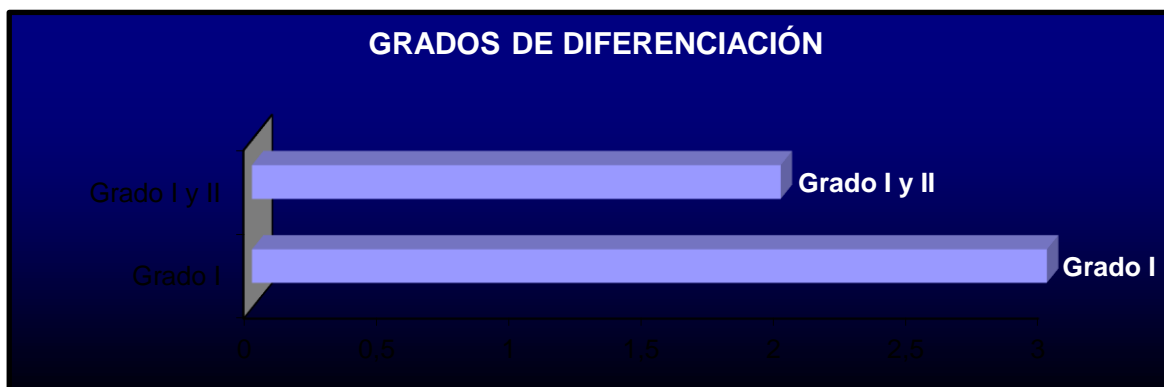
Recidivas: Distribución por porcentaje de casos.

Gráfico 15



Recidivas: Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 16



Recidivas: Distribución por cantidad de casos.

9 - Adenopatías:

Del análisis de los protocolos surge la presencia de adenopatías en 22 carcinomas espinocelulares, 14 fueron adenopatías menores de 3 cm y móviles, 6 fueron mayores de 3 cm, móviles, algunas bilaterales y 2 fueron adenopatías fijas. (Tabla N° 8). (Gráfico 17).

Sólo dos biopsias fueron acompañadas de nódulos linfáticos para su estudio histopatológico. Una, perteneciente a un paciente masculino de 39 años de edad.

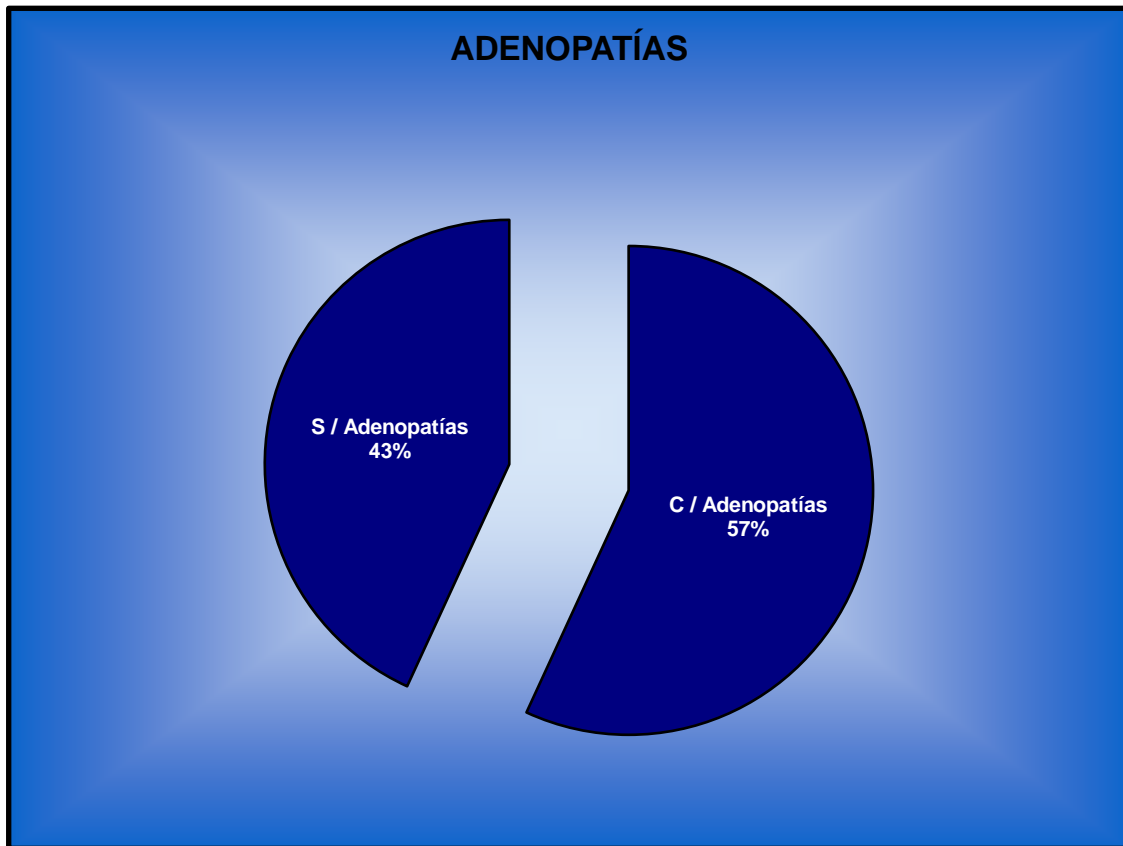
El material enviado fue de mucosa bucal de la zona de premolares inferiores izquierdos, diagnosticado como carcinoma indiferenciado sin relación con la mucosa bucal, y adenopatía submaxilar izquierda, la cual no pudo certificarse como metástasis.

El segundo caso, fue de un paciente masculino de 49 años de edad. Se recepcionó un hemimaxilar inferior izquierdo y los ganglios del vaciamiento del cuello. El diagnóstico fue carcinoma espinocelular Grado II infiltrando planos blandos adyacentes a la tabla lingual de la mandíbula. Se observaron ganglios metastásicos y algunos libres.

CANTIDAD DE CARCINOMAS	PORCENTAJE	ADENOPATÍA
29	56.86 %	-----
14	27.45 %	Móviles
6	11.76 %	Móviles
2	3.92 %	Fijas

Tabla N° 8: Adenopatías: N° de casos y porcentajes.

Gráfico 17



Distribución por porcentaje de casos.

10 - Metástasis:

En la mucosa bucal se encontró un carcinoma indiferenciado en la zona de premolares inferiores del lado derecho, que no pudo atribuírsele a la mucosa bucal, perteneciente a un hombre de 39 años, con una evolución de 4 meses. La lesión clínica era exofítica y sangrante. El paciente presentaba además un tumor retroperitoneal.

En otro varón de 49 años de edad, al que se le practicó el vaciamiento ganglionar del cuello, se detectó metástasis regional en alguno de estos ganglios.

11 - TNM:

En la muestra seleccionada se observaron 22 tumores T1 (43.13%), 15 T2 (29.41%), 11 T3 (21.56%) y 3 T4 (7.84%).

Con respecto a las adenopatías 29 fueron N0 (56.86%), 14 N1 (27.45%), 6 N2 (11.76%) y 2 N3 (3.92%).

49 casos presentaron M0 (96%) y sólo 2 M1 (4%). (Tabla N° 9) (Gráficos 18, 19 y 20)

De todos los casos 20 se presentaron como T1N0M0 (39.21%), 7 como T2N1M0 (13.72%), como T2N0M0 6 casos (11.76%), 4 como T3N1M0 (7.84%), 3 T3N0M0 (5.88%), 2 T3N2M0 (3.92%), 1T2N1M1 (1.96%), 1 T2N3M0 (1.96%), 1 T3N1M1 (1.96%), 1 T3N2M0 (1.96%), 1 T1N2M0 (1.96%), 1 T1N1M0 (1.96%) y 1 T4N3M0 (1.96%). (Tabla N° 10). (Gráfico 21).

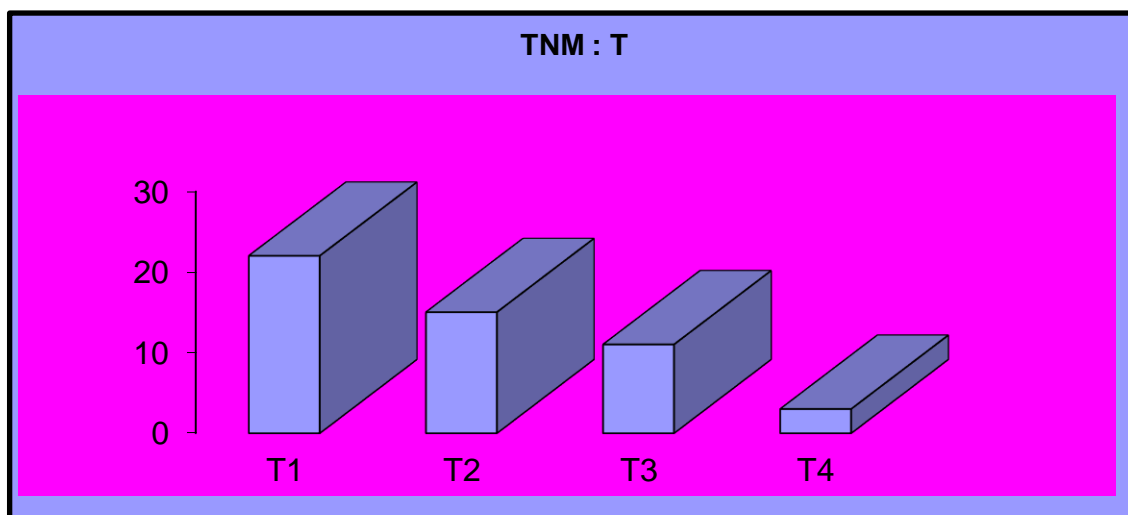
T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3	M0	M1
22	15	11	3	29	14	6	2	49	2
43.13 %	29.41 %	21.56 %	7.84 %	56.86 %	27.45 %	11.76 %	3.92 %	96%	4%

Tabla N° 9: T, N y M por cantidad de casos y porcentajes.

TNM	N° DE CASOS	PORCENTAJES
T1N0M0	20	39.21%
T2N1M0	7	13.72%
T2N0M0	6	11.76%
T3N1M0	4	7.84%
T3N0M0	3	5.88%
T3N2M0	2	3.92%
T2N3M0	1	1.96%
T2N1M1	1	1.96%
T3N1M1	1	1.96%
T3N2M0	1	1.96%
T1N2M0	1	1.96%
T1N1M0	1	1.96%
T4N3M0	1	1.96%

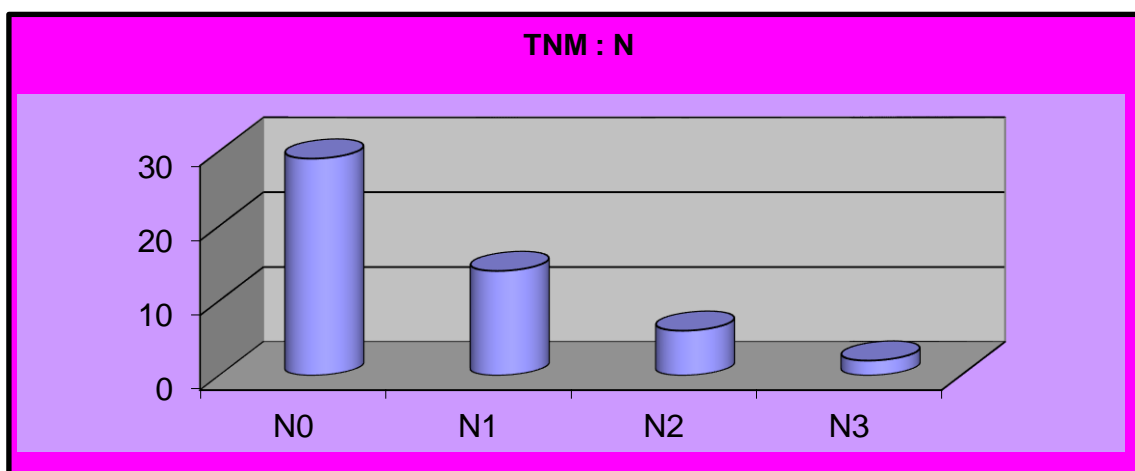
Tabla N° 10: TNM por cantidad de casos y porcentajes.

Gráfico 18



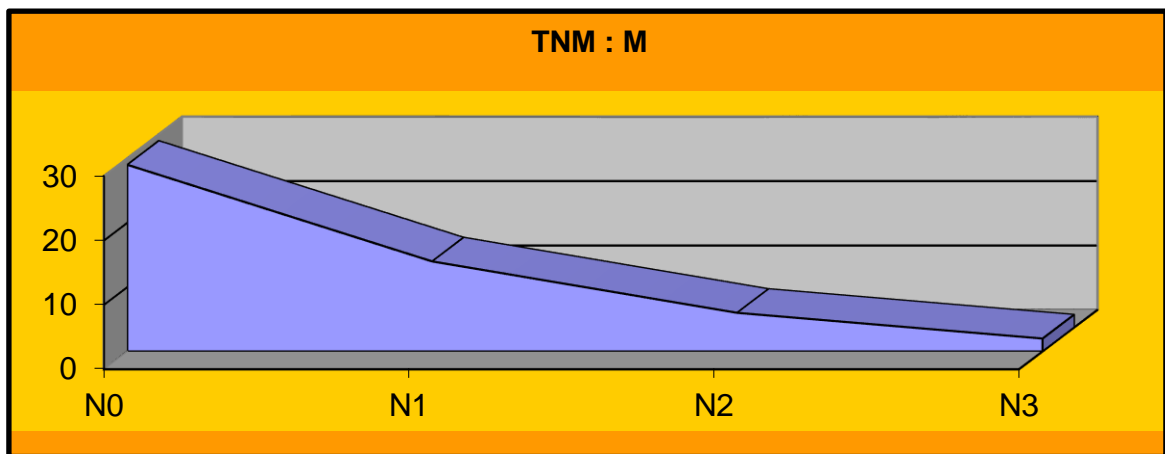
Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 19



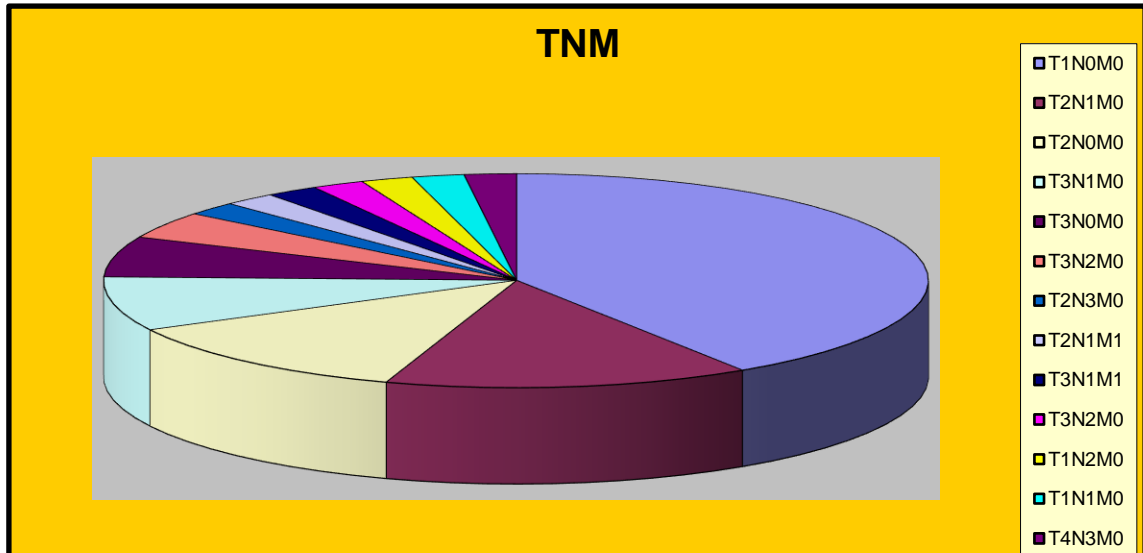
Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 20



Distribución por cantidad de casos.

Gráfico 21



Distribución por cantidad de casos.

DISCUSIÓN

Existen publicaciones sobre estudios retrospectivos⁽⁴⁷¹⁾ para delinear los hallazgos clínicos de series bastantes extensas, utilizando biopsias tomadas directamente de pacientes en actos quirúrgicos, y otras sobre el análisis de preparados existentes en el archivo de laboratorios de Anatomía Patológica.⁽⁴⁷²⁻⁴⁷³⁻⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁵⁾ Un ejemplo es la serie de Lumerman et al⁽⁴⁷⁶⁾ sobre 50.000 ejemplos de biopsias recibidas desde 1974 a 1982 en el laboratorio de Oral Pathology Flushing de N. Y. USA, y otro el de Barash et al⁽⁴⁷⁷⁾ de la Universidad de Connecticut "Oral Biopsy Service", con un registro de 577 casos entre 1975 a 1992. Krolls et al⁽⁴⁷⁵⁾ sobre 14.253 casos y Krutchkoff et al⁽⁴⁷⁸⁾ sobre 566 casos entre otros.

También se han efectuado análisis de la combinación de datos extraídos de la literatura, tomando directamente los casos de carcinomas a células espinosas registrados o, sobre la transformación de displasias orales epiteliales en carcinomas de células escamosas.⁽⁴⁷⁶⁾

Si bien no contamos con las cifras mencionadas, ya que nuestra casuística es mucho menor, porque nuestra área de influencia, de la cual recepcionamos biopsias, tiene una población también mucho menor, hemos hallado en nuestra búsqueda poco material comparativo y muy escasas publicaciones al respecto.

Nos han sido de utilidad los datos brindados por el Hospital de Oncología Dr. Roffo⁽⁴⁴⁷⁾, o aquellas que se registran sobre muertes acontecidas debido a cánceres de cabeza y cuello.⁽⁴⁷⁹⁾

Realizamos, primeramente, el análisis epidemiológico que figura en los resultados, primera parte, tratando de comparar los registros correspondientes a prevalencia,

distribución por edad, distribución por sexo y sitio o localización.

Comparando los registros sobre distribución por edad, los datos de la OMS corroboran nuestros resultados en cuanto a que el carcinoma a células escamosas de la mucosa bucal se presenta más frecuentemente después de los 50 años.

Axtell y col.⁽⁴⁸⁰⁾ hallaron una relación en cuanto a la incidencia por sexos de 2.2 para hombres y 1 para mujeres. Para Eason y Palmer⁽²⁾ la relación fue de 1.7 para el sexo masculino y 1 para el femenino.

Como observamos, la predilección por el sexo masculino es comunicada en la mayoría de las series.

Estudios recientes, sin embargo, muestran porcentajes crecientes de carcinoma de gíngiva y reborde alveolar, entre otros carcinomas de la mucosa bucal, que disminuyen la brecha que existía entre los rangos hombre - mujer.⁽⁴⁷¹⁻⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹⁾

Nosotros tenemos 10/51 en gíngiva y en reborde alveolar 7/51.

Otras series en el mundo muestran la evidencia que en los últimos tiempos hay una proporción aumentada con carcinoma a células escamosas orales de pacientes mujeres⁽⁴⁷²⁾ aunque, los reportes parecen no ser estadísticamente significativos.⁽⁴⁷¹⁻⁴⁷²⁻⁴⁷³⁾ Sin embargo pareciera ser que mundialmente **EL CÁNCER SE INCREMENTA EN MUJERES POR AÑO EN UN 0.5%.**

El ratio hombre - mujer, con respecto al carcinoma de lengua, es considerado con una predominancia a favor para el sexo femenino (0.8%) según Barash y lo mismo se daría para gíngiva. Esto, podría deberse a la exposición de la mujer al tabaco y al alcohol en las últimas décadas.

En nuestra región, el Mrio. de Salud de la Pcia. de Bs. As., publica en el corriente año una relación de hombre - mujer para carcinomas en cavidad bucal y faringe del 3.1 a 1.

Cuando considera solamente la cavidad bucal, la relación se lleva a 2.6: 1, similar a nuestra muestra que es de 2.7: 1.⁽⁴⁴⁹⁾

Pero los datos más interesantes a tener en cuenta se refieren a la localización o sitio de residencia en la cavidad bucal.

Lumerman⁽⁴⁷⁶⁾ comunica sobre 7 casos de carcinomas escamosos 3 en lengua, 1 en labio, 1 en mucosa mandibular, 1 en mucosa retromolar de la mandíbula y 1 en la mucosa alveolar de la maxila.

Barash⁽⁴⁷⁷⁾ reporta por épocas: de 1975 - 1992, sobre 577 casos:

- Lengua: 88 H - 80 M.
- Gíngiva o arco alveolar: 43 H - 76 M.
- Otros sitios: 80 H - 42 M.

Este estudio coincide con los publicados por Krolls et al, Krutchkoff et al y Lipkin et al entre otros.⁽⁴⁸¹⁾ Nosotros registramos en paladar duro 6/51, paladar blando 4/51, mucosa yugal 3/51, seno maxilar 2/51, mucosa retromolar 1/51, labio superior 1/51, mucosa y hueso maxilar 1/51.

Existen estudios que sugieren en una decidida predilección genética para el desarrollo del carcinoma a células escamosas en diferentes localizaciones.⁽⁴⁸²⁾ Según esta publicación, las mujeres son más propensas a desarrollar cáncer de gíngiva, incluido el reborde alveolar y quizás también la lengua mientras que los hombres desarrollarían más frecuentemente en el piso de la boca.

Ackerman y Regato⁽²⁾ publican que la localización más frecuente es en el labio: 25% al 30%, con una frecuencia mucho mayor del 90% en el labio inferior. Pindborg⁽¹⁾ publicó porcentajes similares en 1976.

Sandler⁽²⁾ refiere al carcinoma de piso de boca como el más frecuente. Correa y col.⁽²⁾ lo ubican en segundo lugar.

En nuestra casuística los porcentajes nos llevan a registrar sólo 5 casos (9.8%) localizados en piso de boca mientras que

el 25.5% se presentaron en labio inferior y 19.6% en lengua, similar a la prevalencia de gíngiva. (Ver tabla N° 3 de localización).

El Mrio. de Salud de la Pcia. de Bs. As. registra entre 1/1/96 al 31/12/98, en su zona de influencia, el mayor porcentaje para la localización en lengua, seguido por la orofaringe y el labio inferior, datos que coinciden con los de la OMS.⁽⁴⁴⁹⁾

Estudios tempranos sugieren que los clásicos factores de riesgo como el tabaco y el alcohol están fuertemente asociados al carcinoma de piso de boca y lengua, mientras que están débilmente asociados a las localizaciones de gíngiva y de otros sitios de la mucosa bucal.⁽⁴⁸³⁻⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁷⁾

De las formas de presentación clínica del carcinoma espinocelular, la úlcera fue la más frecuente: 50.5%, lo que coincide con diferentes hallazgos bibliográficos. Le sigue luego la forma vegetante: 31.3%.

En cuanto a evolución, los picos mayores se establecieron entre el mes y los seis meses.

De la revisión de la literatura y de las diferentes clasificaciones para ponderar grados de malignidad pareciera ser que el sistema de Broders sigue teniendo vigencia, a pesar que fue emitido en 1920 y en trabajos posteriores publicados en 1922 y 1925.⁽⁴⁸⁸⁻⁴⁸⁹⁻⁴⁹⁰⁾. Luego fue popularizado por los patólogos de la Clínica Mayo. Broders consideraba la diferenciación como un proceso de agresividad biológica que se expresa en el plano morfológico a través de la diferenciación celular. En el campo de cabeza y cuello la clasificación de Broders ha probado su utilidad para valorar la relación entre el grado histológico (consideró 4 grados) y el pronóstico.

Los conceptos de Broders fueron aplicados por la OMS quien a fin de los años 50 inicia un programa de clasificación con el objeto de unificar la terminología. Adopta 3 niveles

de diferenciación, publicita "Histological typing of oral and oropharyngeal tumors".⁽⁴⁹¹⁾

Desde ese momento se han postulado otras clasificaciones, tales como el Sistema de Jakobson quien tiene en cuenta para la gradación histológica de malignidad, la población celular tumoral, o sea, la estructura, la diferenciación en cuanto a la queratinización, el polimorfismo nuclear y las mitosis.⁽⁴⁹²⁾

En cuanto a los grados de diferenciación se han postulado otros gradientes. El Sistema de Yamamoto para carcinomas de la cavidad oral publicado en 1984⁽⁴⁹³⁾ toma 4 grados con subgrados cuyos criterios corresponden a:

- Grado 1: borde de avance franco.
- Grado 2: cordones y límites poco netos.
- Grado 3: grupos celulares, bordes de avance mal definidos.
- Grado 4: invasión difusa.
- Grado 4 c: tipo cordonal (trabecular).
- Grado 4 d: diseminado.

Glanz y col.⁽⁹⁹⁴⁾ proponen 4 parámetros para establecer un índice de malignidad: diferenciación y polimorfismo; estructura y borde del tumor; invasión vascular y perineural y respuesta celular del huésped.

Si bien nosotros optamos por la clasificación de Broders y la modificada por la OMS (Grados I, II y III) en cuanto a los grados de malignidad no nos abstenemos a la observación de todos los parámetros indicados por diversos autores en sus publicaciones que nos ayudan a un diagnóstico más certero, y por otro lado más didáctico.⁽⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁸⁻⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁰⁾

De la revisión de los nuevos cortes obtenidos a partir de los tacos de archivo del laboratorio de Patología Quirúrgica para determinar el grado de diferenciación surgieron diferentes datos (Tabla 7. Pag. 197). Del análisis se

desprende que los grados de diferenciación más frecuentes en nuestra muestra fueron el grado I (39.22%) y el grado II (37.25%). Correlacionando estos hallazgos con la evolución, podemos decir que en aquellos casos de pocos meses de evolución la diferenciación es mayor. Resultados similares han obtenido otros autores.

Los cambios celulares y tisulares que figuran en la tabla N°7 (Pag. 219) de recidivas de carcinomas primarios coinciden con las descripciones publicados por Enneroth et al⁽⁴⁹⁵⁾; Fee et al⁽⁵⁰⁰⁾ en los cortes correspondientes a paladar en forma de úlcera.

Holm et al⁽⁵⁰¹⁾, Lund et al⁽⁴⁹⁷⁾ sobre carcinoma de lengua. Enneroth et al⁽⁵⁰²⁾ y Crissman et al⁽⁵⁰³⁾ sobre piso de boca.

Willen et al⁽⁴⁹⁸⁾ sobre gíngiva.

De los 5 casos seleccionados aleatoriamente (Grado I, II y I,II combinados) surgen como características histopatológicas más relevantes: la queratinización bajo formas de globos córneos, la hipercromasia, el polimorfismo nuclear y celular, la pérdida de adhesión celular, la mitosis y presencia de infiltrado inflamatorio crónico inespecífico. Parámetros observados por la mayoría de los autores.⁽⁵⁰⁴⁾

La sobreexpresión de la proteína p53 está relacionada con la prognosis, de allí que su marcación mediante técnicas inmunohistoquímicas contribuya al diagnóstico en anatomía patológica. En los 5 especímenes marcados, hubo positividad con el inmunosuero específico para dicha proteína.

Las técnicas de inmunohistoquímica además, permiten clarificar diagnósticos marcando diferentes proteínas como la p53 mencionada, las queratinas de alto y bajo peso molecular, la MIB-1, la p21 de connotaciones similares a la p53 y también los factores de crecimiento tumoral cuya

importancia radica en que pueden modificar la función y estructura de los factores transcripcionales cuando interactúan con ellos.

Se aclara además, el valor de la inmunomarcación ante tumores sumamente indiferenciados o metastásicos a fin de posibilitar el hallazgo del primario.

Con respecto a la multietiología del cáncer bucal desde hace mucho tiempo se habla del rol de las lesiones precancerosas, del uso del tabaco, del alcohol y del virus papiloma humano (HPV).

Si bien la úlcera constituye la manifestación más frecuente del carcinoma espinocelular, no debe dejarse de lado otros tipos de formas de presentación como son las de placas blancas (leucoplasia) o rojas (eritroplasia) 11.7% de nuestros casos ofrecían este aspecto característico de las lesiones fronterizas. Pero debe tenerse en cuenta en este ítem que no en todos los casos se corresponde este aspecto clínico con un cáncer. Por otro lado, teniendo en cuenta el concepto bioestadístico de aquellas lesiones, debe resaltarse el valor de diagnosticarlas correctamente a fin de ubicarnos en un nivel de prevención.

Se debe recordar que la leucoplasia puede presentarse como una placa blanca que no se desprende al raspado, de aspecto homogéneo o no homogéneo como: la forma nodular, verrugosa o combinada con eritroplasia. Si se ubican en zonas de alto riesgo como el piso de la boca o la cara ventral de la lengua se vuelven más sospechosas. De ahí la importancia de realizar una biopsia.

La eritroplasia puede presentarse en forma homogénea como placa roja, o no homogénea nodular o combinada con leucoplasia. Los cambios epiteliales en estas lesiones suelen ser más atípicos, incurriendo en una transformación

maligna de mayor riesgo que la leucoplasia, lo que indica la importancia de biopsiarlas.

En lo que respecta al tabaco y al alcohol es suficientemente conocido su rol en el cáncer bucal como se ha descrito en este estudio.

Existe un largo historial popular y cultural aceptado: "El uso del tabaco en todas sus formas incide en las tasas de cáncer orofaríngeo".

En el mundo occidental ha disminuido desde el año 1950 la mortalidad por el uso del tabaco, según datos registrados ultimamente.⁽⁵⁰⁵⁾ O sea que no existiría una "epidemia de cáncer oral" por el tabaco. Sin embargo los diseños de investigación constituyen indudablemente por lo menos 1 riesgo para el desarrollo de las lesiones precancerosas (leucoplasias). El riesgo para otras enfermedades, tales como la destrucción periodontal y los desórdenes cardiovasculares dan datos representativos.

Últimamente, basándonos en la relación cáncer de cervix uterino / HPV, varios autores se han interiorizado acerca de la posibilidad de la misma asociación con respecto al cáncer bucal:

Syrjänen y colab. Fue uno de los primeros que detectó por técnicas de inmunohistoquímica HPV DNA en carcinomas espinocelulares de mucosa bucal, y hoy no se duda en integrar este agente infeccioso dentro de los factores relacionados con aquél. Pero, parece que la sola presencia del virus no sería suficiente para la malignización. Surgen así diferentes cofactores como el mencionado tabaco, el alcohol, otros virus, agentes infecciosos, etc.

Hoy en día, existen técnicas de mayor sensibilidad para la detección del HPV DNA como son la hibridación, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Con estas técnicas de mayor complejidad se ha inclusive podido

tipificar. A raíz de ello se sabe que los tipos de HPV más relacionados con el cáncer bucal son el 16 y el 18.

En síntesis respecto a los hallazgos bibliográficos y los propios es indudable que el cáncer bucal causa un importante número de muertes a nivel mundial. Atento a esto, es imprescindible la prevención en diferentes aspectos:

1. En lo que concierne al profesional odontólogo

- Inspección minuciosa y detallada de la cavidad bucal a fin de diagnosticar precozmente lesiones sospechosas.
- Confeccionar una completa historia clínica.
- Emplear los métodos principales y auxiliares del diagnóstico.
- Componer un algoritmo de diagnóstico diferencial.
- Orientarse con una citología exfoliativa.
- Realizar biopsias representativas.
- Establecido el diagnóstico positivo integrar el equipo multidisciplinario.
- Promover la educación de la comunidad respecto a este tema.

2. De lo que compete al alumno

- Incorporar conocimientos y actitudes que le permitan desenvolverse ante una lesión sospechosa.

3. Promover la educación de la comunidad

- Participando de campañas de prevención.
- Poniendo en práctica medidas de prevención.
- Realizando consultas periódicas al profesional odontólogo.

CONCLUSIONES

Luego del análisis de los diferentes ítems que abarca este trabajo de Tesis, podemos emitir las siguientes conclusiones:

- La conjunción de varios factores tales como la cada vez más peligrosa contaminación ambiental, los hábitos y costumbres más permisivas asociadas al stress, la desocupación, el consumo de drogas, de alcohol y tabaco, y los problemas socio - económicos que muchas veces llegan al pauperismo en los países de América Latina hacen que hoy en día se muestren cambios negativos trascendentes en cuanto al panorama en la salud de los pueblos de tal forma, las enfermedades infecto - contagiosas y las de curso crónico han llegado a escalar niveles preocupantes; tal es el caso de las enfermedades de transmisión sexual, y de los tumores malignos.
- Con referencia a nuestro tema, y en nuestra área de influencia en particular, los datos recabados parecen indicar un panorama parecido al que refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).
O sea que, la segunda causa de muerte también corresponde, a partir de los 50 años, a neoplasias de pronóstico fatal.
- Teniendo en cuenta las cifras epidemiológicas de los países sudamericanos y las nacionales el carcinoma a células espinosas del tracto aerodigestivo y en especial el carcinoma de la cavidad bucal, se ha convertido en los últimos años, en uno de los más frecuentes.

- Desafortunadamente, los datos publicados subestiman las cifras reales y ellos mismos son muy escasos, existiendo también muy contadas referencias sobre el tema a nivel nacional, provincial y local.
- De los datos obtenidos respecto a grupos etarios, sigue siendo el sexo masculino el de mayor prevalencia, con una relación hombre - mujer de 2.6:1 mientras que la edad oscila, para ambos sexos, entre 65 a 74 años.
- **La incidencia en edades más tempranas nos lleva a pensar en que las campañas de prevención y la observación para el diagnóstico temprano de muchos colegas son ineficaces.**
- Los datos obtenidos del Instituto de Oncología "Ángel Roffo" en cuanto a los resultados de las biopsias practicadas permitieron comprobar que al momento del diagnóstico la mayor parte de los casos corresponden a un Grado II de la Organización Mundial de la Salud, este hecho coincide con nuestros hallazgos.
- No existen datos publicados sobre estadística de recidivas y de epicrisis.
- Hemos observado en los distintos centros consultados (centro de salud y hospitales) que la técnica de diagnóstico anatomopatológico más utilizada es la rutinaria de inclusión en parafina con coloración Hematoxilina - eosina aunque actualmente se agregan a la misma otras que contribuyen a clarificar los diagnósticos. Un ejemplo lo constituye la inmunohistoquímica, aunque sea de mayor complejidad y costo. Esta técnica básicamente es utilizada en tumores de alta indiferenciación.
- Nos animamos a sostener el concepto que, no existe nadie que tenga la oportunidad de estar en contacto en una forma tan cercana con la boca como el Odontólogo, más

que la persona misma. En vista a esta opinión, el profesional debe conocer exhaustivamente los signos y síntomas que le permitan detectar estados precancerosos, lesiones precancerosas, tumores incipientes, etc. Como así también la etiopatogenia de estas situaciones a fin de poder elaborar medidas de prevención y acciones educativas pertinentes.

- Inculcar, desde la posición de alumno al futuro profesional odontólogo, la importancia de observar no sólo piezas dentarias sino la totalidad de tejidos duros y blandos que estructuran la cavidad bucal.
- Concientizar a estudiantes y colegas a que actúen con criterio de estar ejerciendo una medicina oral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Pindborg J J y col. Cáncer y precáncer Bucal. 1981. Ed. Panamericana.
- 2 - Thoma KH, Gorlig RJ, Golman HM. Patología bucal. 1963.
- 3 - Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW et al. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *New Engl J Med.* 1975; 293: 419 - 24.
- 4 - Anderson DL and Lewis DW. Male oral cancer: correlation of incidence with mortality and population characteristics. *J Can Assoc.* 1970; 36: 26 - 29.
- 5 - Szpak CA, Stone MJ and Frenkel EP. Some observations concerning the demographic and geographic incidence of carcinoma of lip and buccal cavity. *Cancer.* 1977; 14: 50 - 56.
- 6 - Ratzkowski E, Hochman A, Buchner A, et al. Cancer of the lip. Review of 167 cases. *Oncologia.* 1966; 20: 129 - 44.
- 7 - Anderson DL. Cause and prevention of lip cancer. *J Can Dent Assoc.* 1971; 37: 138 - 42.
- 8 - Basic Dental Research Unit, Tata Institute of Fundamental Research, Bombay, 1973. The Early Detection of Oral Cancer and Precancerous Lesions.
- 9 - Binie WH, Cawson RA, Hill GB et al. Oral Cancer in England and Wales. Studies on Medical and Population Subjects N° 23. London, HMSO. 1972.
- 10 - Axtell LM, Cutler SJ and Myers MH (ed.). End Results in Cancer. Report N° 4. DHEW Publication N°. (NIH). 1972; 73- 272. Bethesda, Md.
- 11 - Binie WH. Epidemiology and aetiology of oral cancer in Britain. *Proc R Soc Med.* 1976; 69: 737 - 40.
- 12 - Eason EC and Palmer MK. Prognostic factors in oral cancer. *Clin Oncol.* 1976; 2: 191 - 202.

- 13** - Goyanes AD and Frazell EL. Cancer of the tongue in young persons. *J Surg Oncol*. 1971; 3: 421 - 29.
- 14** - Frazell EL and Lucas JC. Cancer of the tongue. Report of the management of 1554 patients. *Cancer*. 1962; 15: 1085 - 99.
- 15** - Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. *Am J Surg*. 1975; 130: 475 - 78.
- 16** - Patel DD and Dave R I. Carcinoma of the anterior tongue in adolescence. *Cancer*. 1976; 37: 917 - 21.
- 17** - CDC, National Institute of Health. Cancer of the oral cavity and pharynx. A statistics review monograph . 1973 - 1987, 1991.
- 18** - Sivelman S. Oral cancer. American Cancer Society. Third Edition, 1990.
- 19** - Mashberg A, Samit A. Early detection, diagnosis and management of oral and oropharyngeal cancer. American Cancer Society. Professional Education Publication. 1989.
- 20** - Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de muerte. 1993. Tomo 1. Resultados básicos. Madrid. 1996.
- 21** - López Abente Ortega G, Pollán Santa María M, Escolar Pujolar A, Errezola Saizar M, Abaira Sant OS. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978 / 92. Madrid: Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer, 1996.
- 22** - International Agency for Research of Cancer. Facts and figures of cancer in the european community. Lyon: IARC, 1993.
- 23** - Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer Incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1. 0751. 107.

- 24** - Peto R, López AD, Borehan J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in the developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339: 1. 2681. 278.
- 25** - Dinshaw KA, Bhisey AN. India research. *Lancet*. Vol 351. April 25, 1998.
- 26** - Editorial Lawrence H Meskin, D.D.S. Editor 1042, J.A.D.A. Vol. 12, Agosto 1994. Traducción Brezina A J. *Revista Asociación Odontológica Argentina*. Vol. 85. N° 1. Enero/Marzo 1997.
- 27** - De Vicente Rodriguez J C. Cáncer oral. Aspectos clínicos y epidemiológicos. Selección XXX. *Cirugía Maxilofacial*. 1990.
- 28** - Estapé Rodriguez J, Gonzalez Barón M. Historia Natural y Factores Etiológicos del Cáncer. En: Farreras Valenti P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª ed. Ed. Doyma. 1998.
- 29** - Mulvihill JJ. Clinical ecogenetics. Cancer en families. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1569 - 70.
- 30** - Cotran, Kumar, Robbins: *Patología Estructural y Funcional*. Vol 1. 4ª Edición. 1990; 259 - 260.
- 31** - Tannock IF. Tumor growth and cell kinetics. In: Tannock IF, and Hill RP (eds.). *The Basic Science of Oncology*. New York, Pergamon Press 1987, p. 140.
- 32** - Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue?. *Cancer Res*. 1986; 46: 467.
- 33** - Foulds L. *Neoplastic Development*. New York, Academic Press. 1975.
- 34** - Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue?. *Cancer Res*. 1986; 46: 467.
- 35** - Nicholson G L. Tumor cell instability, diversification, and progression to the metastatic phenotype : from

oncogene to oncofetal expression. *Cancer Res.* 1987; 47: 1473.

36 - Fidler I J. Review: biologic heterogeneity of cancer metastases. *Breast Cancer Res. Treat.* 1987; 314: 1423.

37 - Schnipper LE. Clinical implication of tumor - cell heterogeneity. *N Engl J Med.* 1987; 314: 1423.

38 - Pitot HC. *Fundamentals of Oncology*. 3ra ed. New York, Marcel Dekker, 1986, p. 228.

39 - Levin W, et al. Oxidative metabolism of polycyclic hydrocarbons to ultimatecarcinogens. *Drug Metab. Rev.* 1983; 13: 555.

40 - Garber JE, Goldstein AM, Kantor AG, Dreyfus MG, Fraumeni JF, Li FP. Follow - up study of twenty - four families with Li - Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 1991; 51: 6094-7.

41 - Medina Gasser JL. Oncogenesis. *Virchow / archivos / docs / oncogen.* Html.

42 - Mulvihill JJ. Clinical ecogenetics. *Cancer in families.* *N Engle J Med.* 1985; 312: 1569 - 1570.

43 - Kolson H. Epidermoide carcinoma of the floor of the mouth. Analysis of 108 cases. *Arch Otolaryngol.* 1993; 8: 280- 3.

44 - Burt RW, Bishop DT, Dowle MA, Lee RG, Skolnick MH. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer". *N Engle J Med.* 1985; 312: 1540 - 1. 543.

45 - Pathak MA, Frtzpatrick TB. Preventive treatment of sunburns, dermatoheliosis and skin cancer with sun protective agents. En: Frtzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in general*

medicine. 4^a ed. Nueva York, McGraw Hill. 1989; 1689 - 1717.

46 - Hamner JE. Etiology and epidemiology of oral cancer: In: Carl W, Sako K. Cancer and the oral cavity. Chicago: Quintessence Publishing Co. 1986; 17 - 30.

47 - Federación Dental Internacional. Causas del Cáncer Oral. Revista Salud Bucal. C.O.R.A. 79. Marzo de 1998.

48 - Balaguer I, Tomás L. Tabaco y cardiopatías isquémicas. Med Clin. (Barc). 1987; 89 (supl 1): 19 - 22.

49 - Batiestini R. ¿Hasta dónde la contaminación puede afectar nuestra salud?. Med Clin. (Barc). 1993; 100 (supl 1): 23- 25.

50 - Estapé J et al. Tabaco y cáncer. Med Clin. (Bar). 1987; 89 (supl 1): 30 - 37.

51 - Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. Annu Rev Med. 1986; 37: 21 - 32.

52 - Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, and Jacob P III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. Clin Pharmacol Ther. 1988; 44: 23 - 28.

53 - Barry J, Mead K, Nabel EG, Rocco MB, Campbell S, Fenton T, Mudge GH, and Selwyn A. Effects of smoking on the activity of ischemic heart disease. J. A. M. A. 1989; 3: 398- 401.

54 - Ballús C, Valdés M, Gastó C, Masana J, Otero A y Sanchez Turet M. Psiquiatría. En: Farreras Valenti P, Rozman C. Medicina Interna. 13^a ed.

55 - Connolly GN, et al. The reemergence of smokeless tobacco. N Engl J Med. 1986; 314: 1022.

56 - Consensus Development Conference Statement: Health implications of Smokeless Tobacco Use. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health. 1986.

- 57** - Editorial: Oral snuff: A preventable carcinogenic hazard. *Lancet*. 1986; 2: 198.
- 58** - Dave BJ, Trivedi AH, Adhvaryu SG. Role of areca nit consumption in the cause of oral cancers. A cytogenetic assessment. *Cancer*. 1992; 70: 1017 - 23.
- 59** - De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L. Hand - rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer*. 1992; 70: 679 - 82.
- 60** - Hodge KM, Flynn MB, Drury T. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract nonusers of tobacco. *Cancer*. 1985; 55: 1232 - 35.
- 61** - Hoffmann D, Hecht SS. Nicotine - nitrosamine and tobacco - related cancer. Current status and future directions. *Cancer Res*. 1985; 45: 935 - 44.
- 62** - Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Jama*. 1971; 218: 553 - 8.
- 63** - Hughes JR, Hatsukamid K, Pickens RW, Krahn D, Malin S, and Luknic A. Effects of nicotine on the tobacco withdrawal syndrome. *Psychopharmacology*. 1984; 83: 82 - 7.
- 64** - Benowitz NL. Pharmacology aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl Med*. 1988; 319: 1318- 30.
- 65** - Jaffe JH. Tobacco smoking and nicotine dependence. In: Wonnacott S, Rusell MAH, and Stolerman IP (eds). *Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects*. Oxford University Press. Oxford. 1990; pp. 1 - 37.
- 66** - Worman LH. Carcinoma of the lip. *Am J Surg*. 1975; 130: 470 - 4.
- 67** - Blot WH, Mclaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral an pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988; 48: 3282 - 7.

- 68 - Boffeta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effects of tobacco smoke and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer*. 1992; 52: 530 - 3.
- 69 - Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer*. 1986; 57: 391 - 5.
- 70 - Dreher KF, Fraser JC. Smoking habits of alcoholic out patients. *Int Addict*. 1967; 2: 259 - 70.
- 71 - Elwood JM, Pearson JCF, Skippen DH, Jackson SM. Alcohol smoking, social and occupational factors in the etiology of cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Int J Cancer*. 1984; 34: 603 - 12.
- 72 - Keller AL, Terris M. The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. *Am J Public Health*. 1965; 55: 1578 - 85.
- 73 - Laposata EA, Lange LG. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse. *Science*. 1986; 231: 497.
- 74 - Editorial: Alcoholic disease. *Lancet*. 1982; 1: 1105.
- 75 - Rall TW. Hipnóticos y sedante; Etanol. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8ª ed. Editorial Panamericana. 1991; 369 - 372.
- 76 - Altura BM and Altura BT. Microvascular and vascular smooth muscle actions of ethanol, acetaldehyde, and acetale. *Fed Proc*. 1982; 41: 2447 - 51.
- 77 - Chin JH and Goldstein DB. Membrane - disordering action of ethanol. *Mol Pharmacol*. 1981; 19: 425 - 31.
- 78 - Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM and Susser M. Alcohol consumption and withdrawal in newonset seizures. *N Engl J Med*. 1988; 319: 666 - 73.

- 79** – Regan TJ. Regional circulatory responses to alcohol and its congeners. *Fed Proc.* 1982; 41: 2438 – 42.
- 80** – Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscles. *N Engl J Med.* 1979; 301: 28 – 33.
- 81** – Straus E, Urbach HJ and Yalow RS. Alcohol – stimulated secretion of immunoreactive secretin. *N Engl J Med.* 1975; 293: 1031 – 32.
- 82** – Teschke R, Matsuzaki S, Ohnishi K, Hasumura Y and Lieber CS. Metabolism of alcohol at high concentrations: role and biochemical nature of the hepatic microsomal oxidizing system. *Adv Exp Med Biol.* 1977; 85^a: 257 – 80.
- 83** – Urbano – Marquez A, Estruch R, Navarro – López F, Grau JM, Mont L, and Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989; 320: 409 – 15.
- 84** – Altura BT. Cardiovascular effects of alcohol and alcoholism. *Fed Proc.* 1982; 41: 2437 – 77.
- 85** – Bosron WF, Lumeng L and Li TK. Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholism liver disease. *Mol Aspects Med.* 1988; 10: 147 – 58.
- 86** – Glass GBJ, Slomiany BL, and Slomiany A. Biochemical and pathological derangements of the gastrointestinal tract following acute and chronic digestion of ethanol. In: Maschrowicz E and Noble EP (eds). *Biochemistry and pharmacology of ethanol.* Vol. 1. Plenum Press. New York. 1979; 551 – 86.
- 87** – Hillman RS, and Steinberg SE. The effects of alcohol on folate metabolism. *Annu Rev Med.* 1982; 33: 345 – 54.

- 88** – Hoyumpa AM, and Schenkel S. Major drug interactions: effects of liver disease, alcohol and malnutrition. *Annu Rev Med.* 1982; 33: 113 – 49.
- 89** – Liber CS. The influence of alcohol of nutritional status. *Nutr Rev.* 1988; 46: 241 – 54.
- 90** – Pirola RC. *Drug Metabolism and Alcohol.* University Park. Press, Baltimore. 1978.
- 91** – Pohorecky LA, and Brick J. Pharmacology of ethanol. *Pharmacol Ther.* 1988; 36: 335 – 427.
- 92** – Mendelson JH, and Mello NK. Biologic concomitants of alcoholism. *N Engl J Med.* 1979; 301: 912 – 21.
- 93** – Tabakoff B, and Hoffman PL. Biochemical pharmacology of alcohol. In: Meltzer HY (ed). *Psychopharmacology: the third generation of progress.* Raven Press. New York. 1987; pp. 1521 – 26.
- 94** – Goyal RK, Patersos WG. Esophageal motility. En: Schultz SG, Wood JD, Raurner BB (eds). *Handbook of physiology, The gastrointestinal system.* Vol 1. Neeva York, Oxford University Press. 1989; 865 – 908.
- 95** – Gaskill SP, et al. Breast cancer mortality and diet in the United States. *Cancer Res.* 1979; 39: 3628.
- 96** – Stunkard AJ, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986; 314: 193.
- 97** – Editorial. Obesity: the cancer conection. *Lancet.* 1982; 1: 1223.
- 98** – Vorherr H. Breast cancer in relation to overnutrition. *Klin Wochenschr.* 1980; 58: 167.
- 99** – Marcus R, Coulston AM. Las vitaminas. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8^a ed. Editorial Panamericana. 1991; 1471 – 1518.
- 100** – Hennekens CH, et al. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer.* 1986; 58: 1837.

- 101** - Goodman DEWS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1023.
- 102** - Schoeff L. Vitamin A. In: Olson RE, Broquist HP, Chichester CO, Darby WJ, Kolbye AC Jr., and Stalvey RM (eds). *Present knowledge in nutrition.* 5th Ed. Washintong DC. The Nutrition Foundation. 1984; p. 176.
- 103** - Wolf G, et al. Recent evidence for the participation of vitamin A in glycoprotein synthesis. *Fed Proc.* 1979; 38: 2540.
- 104** - Editorial. Vitamin A deficiency - a global disease. *Nutr Rev.* 1985; 43: 240.
- 105** - Editorial. Vitamin A for measles. *Lancet.* 1987; 1: 1067.
- 106** - Hennekens CH, et al. Vitamin A, carotenoids and retinoids. *Cancer.* 1986; 58: 1837.
- 107** - Manson KE. The first two decades of vitamin E. *Fed Proc.* 1977; 36: 1906.
- 108** - Cameron E, Pauling L, and Leibowitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res.* 1979; 39: 663.
- 109** - Clayson DB. Nutrition and experimental carcinogenesis. A review. *Cancer Res.* 1975; 35: 3292.
- 110** - Habs M, and Schmahl D. Diet and cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1980; 96: 1.
- 111** - Armstrong B, and Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975; 16: 617.
- 112** - Reddy BS. Dietary fiber and colon cancer: Epidemiology and experimental evidence. *Can Med Assoc J.* 1980; 123: 850.
- 113** - Weisburger JH, et al. Nutrition and cancer - on the mechanisms bearing on causes of cancer of the colon, breast, prostate and stomach. *Bull. N. Y. Acad Med.* 1980; 56: 673.

- 114** – Graham S. Diet and cancer. *Am J Epidemiol.* 1980; 112: 247.
- 115** – Burkitt DP. Colonic – rectal cancer. Fiber and other dietary factors. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31: S 58.
- 116** – Nicot Cos RF, Delgado Alvarez I, soto martinez G. Factores de riesgo de las lesiones premalignas y malignas del complejo bucal. *Revista Cubana de Estomatología.* 1995 Junio – diciembre; 2 (32).
- 117** – Hahn W. Precancerous changes in the oral cavity. *Int Dent J.* 1961; 11: 343 – 62.
- 118** – Smith CJ. Global epidemiology and etiology of oral cancer. *Int Dent J.* 1961; 11: 82 – 93.
- 119** – Gendelman H. Cambios intraepiteliales en la mucosa bucal. *Revista de la F.O.U.N.C.* Vol 20 – 21. 1992; 9 – 22.
- 120** – Bánóczy J and Sugar L. Comparative cytologic and histologic studies in oral leukoplakias. *Acta Cytol.* 1976; 20: 308.
- 121** – Gompel E, Silversberg S. Pathology in gynecology and obstetrics. 3rd Ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Co. 1985.
- 122** – Polak M. Modificaciones de la barrera epitelial argentófila en los epitelomas de las mucosas de origen endo y mesodérmico. *Arch Hist Nor Pat.* 1956; VI: 205.
- 123** - Duffey D C, Eversole L R y Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope.* 1996 Mar; 106 (3 pt 1): 357- 62.
- 124** – Jones TK et al. Erosive lichen planus exacerbated by full – metal restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* Jan – Feb 1991; 39 (1): 28 – 30.

- 125** - Lopez Lopez J, Ferre Jorge J y Roselló Llabrés X. Liquen plano oral: revisión. Avances en Odontoestomatología. 1993; 9: 461 - 472.
- 126** - Fox BJ and Odom RB. Papulosquamous diseases: A review. J Am Acad Dermatol. 1985; 12: 597 - 624.
- 127** - Wilson E. Lichen planus. J Ctan Med. 1869; 3: 117.
- 128** - Chattopadhyay A. Study of epidemiological features of oral lichen planus. Ind J Derm. 1988; 33: 13 - 15.
- 129** - Pindborg JJ, Mehta FS, Daftary DK, et al. Prevalence of oral lichen planus among 7639 indian villagers in Kerala, South India. Acta Derm Venereol. 1972; 52: 216 - 20.
- 130** - Axell T, Rundquist L. Oral Lichen planus, a demographic study. Community. Dent Oral Epidemiol. 1987; 15: 52 -56.
- 131** - Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus: a prospective follow up study of 611 patients. J Oral Pathol. 1988; 17: 213 - 218.
- 132** - Shklar G. Lichen planus as an ulcerative disease. Oral Surg. 1972; 73: 376 - 388.
- 133** - Kilpi A, Rich AM, Konttinen YT, Reade PC. The expression of c-erbB-2 protein in the keratinocytes of oral mucosal lichen planus. Br J Dermatol. 1995 Dec; 133 (6): 847- 52.
- 134** - Emilion G, Langdon J D, Speight P y Partridge M. Frequent gene deletions in potentially malignant oral lesions. Br J Cáncer. 1996 Mar; 73 (6): 809 - 13.
- 135** - Hernández García MT. Anemia ferropénica. En: Hernández Nieto L (ed). Hematología. (1). Medicine, 6ª ed. Madrid, IDEPSA. 1992; 438 - 441.

- 136** - Hernández García MT, Hernández Nieto L. Síndrome anémico y clasificación de las anemias. En: Hernández Nieto L (ed). Hematología (1). Medicine, 6ª ed. Madrid, IDEPSA. 1992; 424 - 428.
- 137** - Hernández Nieto L (ed). Anemias. Guías diagnósticas y terapéuticas 3. Madrid. 1990.
- 138** - Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Hathens JW, Lukens JN (ed). Wintrobe's clinical hematology. 9ª ed. Filadelfia, Lea and Febiger. 1993.
- 139** - Williams JW, Beutler E, Ersley AJ, Lichtman MA (ed). Hematology. Nueva York, McGraw - Hill. 1990.
- 140** - Bottomley SS. Sideroblastic anemias. En: Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Winthrope's clinical hematology. Malvern, Lea and Febiger. 1993; 852 - 871.
- 141** - Gatterman N, Aul C, Schneider W. Is acquired sideroblastic anemia (AISA) a disorder of mitochondrial DNA?. Leukemia. 1993; 7: 2069 - 2076.
- 142** - Nusbaum NJ. Genetic basis for sideroblastic anemia. Am J Hematol. 1991; 37: 41 - 44.
- 143** - Bingley P, Bonifacio E, Gales E. Can We Really Predict IDDM?. Diabetes. 1993; 42: 212 - 20.
- 144** - DeFronzo R, Bonadonna R, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. Diabetes Care. 1992; 15: 318 - 68.
- 145** - Strowing S, Raskin PH. Glycemic control and diabetic complications. Diabetes Care. 1992; 15: 1126 - 1140.
- 146** - Winship KA. Toxicity of inorganic arsenic salts. Adv. Drug React Ac Pois Rev. 1984; 3: 129 - 60.
- 147** - Pindborg JJ. Is submucous fibrosis a precancerous condition in the oral cavity?. Int Dent J. 1972; 22: 474.
- 148** - Pindborg JJ, and Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. Oral Surg. 1966; 22: 764.

- 149** - Pindborg JJ, and Zachariah J. Frequency of oral submucous fibrosis among 100 south Indians with oral cancer. Bull W.H.O. 1965; 32: 750.
- 150** - Pindborg JJ, Chawla TN, Srivastava AN, and Gupta D. Epithelial changes in oral submucous fibrosis. Acta Odontol Scand. 1965; 23: 277.
- 151** - Pindborg JJ, Chawla TN, Srivastava AN, Gupta D, and Mehrotra ML. Clinical aspects of oral submucous fibrosis. Acta Odontol Scand. 1964; 22: 679.
- 152** - Pindborg JJ, Mehta FS, Gupta PC, and Daftary DK. Prevalence of oral submucous fibrosis among 50,915 Indian villagers. Br J Cancer. 1968; 22: 646.
- 153** - Artículo extraído de la Revista FDI World Vol. 6 N° 5. ¿Cómo reconocemos y tratamos el cáncer oral y las lesiones potencialmente malignas? Rev CORA 81. 1998.
- 154** - Parrish JA. Responses of skin to visible and ultraviolet radiatior. In: Goldsmith LA (ed). Biochemistry and Psysiology of the Skin. Oxford, Oxoford University Press. 1983; p. 722.
- 155** - Bernier JL, and Reynolds MC. The relationship of senile elastosis to actinic radiation and to squamous cell carcinoma of the lip. Milit Med. 1955; 117: 209.
- 156** - Elkins L, and Kramer IRH. Senile elastosis. Oral Surg. 1951; 4: 1007.
- 157** - Serfontern WJ, et al. Vitamine B6 revisited. Evidence of subclinical deficiencies in various segments of the population and possible consequences thereof. S Afr Med. 1984; 66: 437.
- 158** - Burgess A. Epidemial growth factor and transforming growth factor alpha. In: Waterfield MD, ed. Growwth factors. Br Med Bull. 1981; 45 (2): 401 - 24.
- 159** - Marti U, Burwen S, Jones A. Biologycal effects of epidermidal growth factor, with emphasis on the

gastrointestinal tract and liver: an update. *Hepatology*. 1989; 9: 126 - 38.

160 - Jakus J, Yeudall WA. Growth inhibitory concentrations of EGF induce p21 (WAF1 / cip1) and alter cell cycle control in squamous carcinoma cells. *Oncogene*. 1996 Jun 6; 12 (11): 2369 - 76.

161 - Antoniades H, Hunkapiller M. Human platelet derived growth factor (PDGF): amino terminal amino acid sequence. *Science*. 1983; 220: 963 - 5.

162 - Betsholtz C, Johnson A, Heldin C y col. CDNA sequence and chromosomal localization of human platelet, derived growth factor A-chain and its expressin in tumor cell lines. *Nature*. 1986; 320: 695 - 9.

163 - Hammacher A, Hellman U, Johnson A y col. A major part PDGF puried from human platelets is a heterodimer of one A and one B chain. *J Biol Chem*. 1988; 263: 16493 - 8.

164 - Caffesse R, Quioñes C. Plypeptide growth factors and attachmen proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology 2000*. 1993; 1: 69 - 79.

165 - Hollenberg M. Receptors for insulin and other growth factors: rationale for common and distinct mechanisms of cell action. *Clin Invest Med*. 1987; 10: 475 - 9.

166 - King G, Kahn C. The growth promoting effects of insulin. In: Guroff G. *The growth and maturation factors*. Vol. 2. New York: Wiley & Sons. 1984; 224 - 65.

167 - Rinderknecht E, Humbel R. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS. Lett*. 1978; 89: 283- 6.

- 168** - Rall L, Scott J, Bell G. Human insulin-like growth factor I and II messenger RNA: isolation of complementary DNA and analysis of expression. *Methods Enzymol.* 1987; 146: 239- 48.
- 169** - Baird A, Walicke P. Fibroblast growth factors. In: Waterfield MD. Growth factors. *Br Med Bull.* 1989; 45: 438 - 52.
- 170** - Thomas K, Gimenez - Gallego G. Fibroblast growth factors: broad spectrum mitogens with potent angiogenic activity. *Trends Biochem Sci.* 1986; II: 81 - 6.
- 171** - Spiro R, Huvo A, Wong G. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986; 152: 351 - 53.
- 172** - Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987; 235: 442 - 7.
- 173** - Gospodarowicz D, Bialecki H, Thakral T. The angiogenic activity of the fibroblast and epithelial growth factor. *Exp Eye Res.* 1979; 28: 501 - 14.
- 174** - Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L. Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol.* 1987; 5 (suppl):15 - 26.
- 175** - Baird A, Esch F, Gospodarowicz D, Guillemin R. Retina and eye derived endothelial cell growth factors: partial molecular characterization and identity with acidic and basic fibroblast growth factors. *Biochem.* 1985; 24: 7855 - 60.
- 176** - Bohlen P, Esch F, Baird A, Gospodarowicz D. Acid fibroblast growth factor (PFGF) from bovine brain: amino-terminal sequence and comparison with basic FGF. *EMBO.* 1985; 4: 1951 - 6.

- 177** – Terranova V, Martin G. Molecular factors determining gingival tissue interactions with root structure. *J Periodont Res.* 1982; 17: 530 – 3.
- 178** – Keski – Oja I, Leof E, Lyons R, Coffey R, Moses H. Transforming growth factors and control of neoplastic cell growth. *J Biochem.* 1987; 33: 95 – 107.
- 179** – Assoian R, Komoriya A, Meyers C, Miller D, Sporn M. Transforming growth factor beta in human platelets. *Biol Chem.* 1983; 258: 7155 – 60.
- 180** – Roberts A, Anzano M, Wakeeld L, Roche N, Stern A, Sporn M. Type beta transforming growth factor: a bifunctional regulator of cellular growth. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1986; 82: 119 – 23.
- 181** – Sporn M, Roberts A, Wakefield L, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor beta. *J Cell Biol.* 1987; 105: 1039 – 45.
- 182** – Campbell WB. Autacoides derivados de lípidos: ecosanoides y factor activador plaquetario. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8ª ed. Editorial Panamericana. 1991; 588 – 602.
- 183** – Hillman RS. Agentes hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8ª ed. Editorial Panamericana. 1991; 1239 – 1244.
- 184** – Calabresi P, Chabner BA. Agentes antineoplásicos. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8ª ed. Editorial Panamericana. 1991; 1208 – 1209.
- 185** – Bhagwat SS, Hamann Pr, Still WC, Bulnting S, and Fitzpatrick FA. Synthesis and structure of the platelet aggregation factor thromboxane A₂. *Nature.* 1985; 315: 511 – 13.

- 186** - Honn KV, Busse WD, and Sloane BF. Prostacyclin and thromboxanes : implications for their role in tumor cell metastasis. *Biochem Pharmacol.* 1983; 32: 1 - 11.
- 187** - Snyder F. Biochemistry of platelet - activating factor: a unique class of biologically active phospholipids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1989; 190: 125 - 35.
- 188** - D'Andrea AD, Lodish HF, and Wong GG. Expression cloning of the murine erythropoietin receptor. *Cell.* 1989; 57: 277 - 85.
- 189** - Groopman JE, Molina JM, and Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1449 - 59.
- 190** - Kawasaki ES and others. Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage - specific colony - stimulating factor (CSF - 1). *Science.* 1985; 230: 291 - 96
- 191** - Lin FK, and others. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1985; 82: 7580 - 85.
- 192** - Powell JS, Berkner KL, Lebo RV, and Adamson JW. Human erythropoietin gene: high level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1986; 83: 6465 - 69.
- 193** - Yang YC, and others. Human il - 3 (multi - CSF): identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine il - 3. *Cell.* 1986; 47: 3 - 10.
- 194** - Clark SC, and Kamen R. The human hematopoietic colony - stimulating factors. *Science.* 1987; 236: 1229 - 37.
- 195** - Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte - macrophage colony - stimulating factors. *Blood.* 1986; 67: 257 - 67.

- 196** - Rodriguez Escudero FM, Bujaldón Daza AL, Lázaro Calvo P, Bascones Martinez A. Revisión de los factores de crecimiento en la cicatrización periodontal. Rev SOLP. 1999; 22: 22 - 28.
- 197** - Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, and Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines ubique subsets of Carcinomas. Appl Inmunohistochem. 1995; 3(2): 99 - 107.
- 198** - Nenutil R, Ptackova B, Rejthar A y Zatocil P. Cytoqueratin expression in spinocellular carcinoma of the uterine cervix. Cesk Patol. 1994 Dec; 30 (4): 126 -9.
- 199** - Von - Biberstein S E, Spiro J D, Lindquist R y Kreutzer D L. Enhanced tumor cell expression of tumor necrosis factor receptors in head and neck squamous cell carcinoma. Am J Surg. 1995 Nov.; 170 (5): 416 - 22.
- 200** - Walsh JL, Trincheri G, Waldorf HA, Whitaker D. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. Med Sciences. 1991; 88: 4220 - 24.
- 201** - Ming WJ, Bersani L, and Mantovani A. Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. The Journal of Inmunology. 1987; 1469 - 74.
- 202** - Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science. 1985; 230: 630.
- 203** - Pennica D, Nedwin GE, Hayflick S, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, and Goeddel DV. Human tumor necrosis factor: precursor structure, expression and homology to limphotoxin. Nature. 1984; 312: 724.

- 204** - Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino MA, Shepard H. Recombinant human tumor necrosis factor alpha effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science*.1985; 230: 943.
- 205** - Collins T, Lapierre LA, Fiers W, Strominger JL, and Pober JS. Recombinant human tumor necrosis factor increase mRNA levels and surface expression of HLA-A antigens in vascular endothelial cells and dermal fibroblast in vitro. *Proc Natl Acad Sci. Usa*. 1986; 83: 446.
- 206** - Syrjanen K J. Papilloma virus and human diseases. Heidelberg: Springer - verlag 1987; pp 468 - 503.
- 207** - Dvoretzky I A. A cuantitative in vitro focus assay for bavine papilloma virus. *Virology* 1980; 103 - 75.
- 208** - Yasumoto S. Human papilomavirus tipo 16 - DNA induce malignant trasformation of NIH3T3 cells. *J. Virol* 1986; 57: 572 - 7.
- 209** - Koss L G. From koilocytosis to molecular biology the impact of cytology on concept of early human cáncer. *Modern Pathol* 1989; 2: 526 - 35.
- 210** - De Villers E M. Papilloma virus DNA in human tongue carcinomas. *Inst J Cáncer* 1985; 36: 575 - 78.
- 211** - Wasaka T, Yokoyama M, Hayashi Y y Sugimori H. Combiend herpes simplex 2 and human papilomavirus type 16 or 18 deoxyribonucleic acid leads to oncogenic transformation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1251 - 5.
- 212** - Zur Hausen H, Gissman L y Schlehofer J R. Viruses in the etiology of human genital cáncer. *Prog Med Virol* 1984; 30: 170 - 86.
- 213** - Mao E J, Schwartz S M, Daling J R, Oda D, Tickman L y Beckmann A M. Human papilloma viruses and P53 mutations in normal pre - malignant and malignant oral epithelia. *Int J Cáncer*. 1996 Apr 22; 69 (2): 152 - 8.

- 214** - Gonzalez Morales M A, Ruiz Ávila I, Giner Martinez M y Ceballos A. Implicaciones pronósticas de los papilomavirus humanos en leucoplasias orales. *Avances en Odontoestomatología*. 1993; 9: 473 - 476.
- 215** - Bagan JV, Vera F. *Patología de la mucosa oral*. 1ª Ed. Barcelona: Sytex latino. 1989; 64: 75.
- 216** - Pindborg JJ, Daftary DK, Mehta FS. A follow up study or sixty - one oral displactic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977; 43: 383 - 90.
- 217** - Zur Haussen H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol Inmunol*. 1977; 78: 1 - 30.
- 218** - Zur Hausser H. The role of DNA aplication to tumor development: Prospects from virological studies. Philadelphia; J.B. Lippincott. 1987; 1-8.
- 219** - Kassim K H, Daley T D. Herpes simplex virus type I proteins in human oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 445 - 8.
- 220** - Esquinazi D P, Cantinz E M. Monoclonal antibodies to HSV - infection - related antigens cross - react with tumor cell lines and tumor tissue sections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 308 - 15.
- 221** - Eglin R P, Scully C, Lehner T, Ward - Booth P y Macgregor I A. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus DNA in human squamous cell carcinoma. *Lancet* 1983; 2: 766 - 8.
- 222** - Shillitoe E J, Hwang C B C, Silverman S y Greenspan J S Examination of oral cáncer tissue for the presence of the proteins ICP4, ICP5, ICP6 and gB of herpes simplex virus type I. *J Natl Cáncer Inst* 1986; 76: 371 - 4.

- 223** - Scully C, Eglin RP, MCGregor A. Oral cancer: detection of RNA complementary to herpes simplex virus DNA. *J Dent Res.* 1982; 61: 548.
- 224** - Di Luca M, Rotola A, Pilotti S, et al. Simultaneous presence of herpes virus and human papilloma virus sequences in human genital tumors. *Int J Cancer.* 1987; 40: 763 - 68.
- 225** - Puga A, Cantine EM, Notkins AL. Homology between murine and human cellular DNA sequences and the terminal repetition of the 5 component of herpes simplex virus type I DNA. *Cell* 1982; 31: 81 - 2.
- 226** - Brown JC, and Timpl R. The collagen superfamily. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 227** - Burgeson RE. New collagens, new concepts. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 228** - Burrige K, et al. Transmembrane junctions between the extracellular matrix and the cytoskeleton. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 229** - Garrod DR. Cell to cell and cell to matrix adhesion. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 230** - Hay ED. Extracellular matrix, cell skeleton and embryonic development. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 231** - Hay ED. *Cell Biology of Extracellular Matrix.* En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular.* 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 232** - Hennings L, Barry ST, and Critchley DR. Cell- matrix adhesion: Structure and regulation. En: De Robertis EMF,

Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

233 - Kadler K. Extracellular matrix: Fibril - forming collagens. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*". 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

234 - Kuo HS, Keene DR, and Glanville RW. The macromolecular structure of type - IV collagen. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

235 - Lingenmayer TF. Collagen. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

236 - Mayne R, and Brewton RG. New members of the collagen superfamily. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

237 - Parry DA. The molecular and fibrillar structure of collagen and its relationship to the mechanical properties of connective tissue. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

238 - Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

239 - Beck K, Hunter I, Engel J. Structure and function of laminin: Anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J*. 1990; 4: 148 - 60.

240 - Hynes RO, Destree AT. Relationships between fibronectin (LETS protein) and actin. *Cell*. 1978; 48: 549 - 554.

- 241** - Stetler - Stevenson WG. Type IV collagenases in tumor invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1990; 9: 289- 303.
- 242** - Testa JE, Quigley JP. The role of urokinase - type plasminogen activator in aggressive tumor cell behavior. *Cancer Metastasis Rev.* 1990; 9: 353 - 67.
- 243** - Mc Donnell S, Matrisian LM. Stromelysin in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1990; 9: 305 - 319.
- 244** - Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature.* 1990; 346: 425 - 34.
- 245** - Pauli BU, Augustin - Voss HG, El - Sabban ME, Johnson RC, Hammer DA. Organ - preference of metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1990; 9: 175 - 89.
- 246** - Rice GE, Bevilacqua MP. An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion. *Science.* 1989; 246: 1303 - 06.
- 247** - Osborn L, Hession C, Tizard RVC, Luhowsky S, Chi - Rosso G, Lobb R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokineinduced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell.* 1989; 59: 1203 - 11.
- 248** - Botteri FM, Ballmer - Hofer K, Rajput B, Nagamine Y. Disruption of cytoskeletal structure results in the induction of the urokinase - type plasminogen activator gene expression. *J Biol Chem.* 1990; 265: 13327 - 34.
- 249** - Chammas R, Brentani R. Integrins and Metastases: An Overview. *Tumor Biol.* 1991; 12: 309 - 20.
- 250** - Walsh L J, Coyne R M, Xu L j, Savage N W. The role of adhesion molecules in oral cancer. Department of Dentistry, Universite of Queensland. *Aust Dent J.* 1996 Apr; 41 (2): 80 - 2.

251 - Hiraki A, Shinohara M, Ikebe T, Nakamura S, Kurahara S y Garrod D R. Immunohistochemical staining of desmosomal componets in oral squamous cell carcinomas and its association with tumour behaviour. *B R J Cancer*. 1996 Jun; 73 (12): 1491 - 7.

252 - Albelda SM, and Buck CA. Integrins and another cell adhesion molecules. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

253 -Behrens J, Frixen U, Schipper J, Weidner M, and Birchmeier W. Cell adhesion in invasion and metastasis. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

254 - Boller K, Vesweber D, and Kemler R. Cell - adhesion molecule uvomorulin is localized in the intermediate junctions of adult intestinal epithelial cell. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

255 - Buxton RS, and Magee AI. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

256 - Buxton RS, et al. Nomenclature of the desmosomal cadherins. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

257 - Garrod DR. Desmosomes and hemidesmosomes. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

258 - Kitner C. Regulation of embryonic cell adhesion by

the cadherin cytoplasmic domain. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

259 - Ruoslahti E. Integrins as receptors for extracellular matrix. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

260 - Stetler - Stevenson WG, Aznavoorian S, and Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

261 - Ellis RE, Yuan JV, and Horvitz HR. Mechanisms and functions of cell death. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 441- 43.

262 - Gerschenson LE, and Rotello RJ. Apoptosis: a different type of cell death. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 441- 43.

263 - Martin SG, Green DR, and Cotter TG. Diding with death: dissecting the components of the apoptosis machinery. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 441- 43.

264 - Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 441- 43.

265 - Vera Sempere F J, Navarro Hervas M. P53 suppressor gene overexpression in oral cancer. *Medicina Oral* 1997; 2: 283 - 96.

- 266** - Raybaud - Diogene H, Tétu B, Morency R, Fortin A, Montiel RA. P53 overexpression in head and neck squamous cell carcinoma: Review of the literature. *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1996; 32b: 143 - 9.
- 267** - Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line P53 mutation in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*. 1990; 250: 1233 - 8.
- 268** - Cordon - Cardo C. Mutation of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol*. 1995; 147: 545 - 60.
- 269** - Koshland DE Jr. Editorial. Molecules of the year. *Science*. 1993; 262: 1953.
- 270** - Culotta E, Koshland DE. Molecule of the year, P53 sweeps through cancer research. *Science*. 1993; 262: 1958 - 61.
- 271** - Dowell SP, Hall PA. The P53 tumor suppressor gene and tumor prognosis: is there a relationship?. *J Pathol*. 1995; 177: 221 - 4.
- 272** - Pietilainen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskeline M, Kosma VM, Syrjäinen K. Expression of P53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol*. 1995; 177: 225 - 32.
- 273** - Levine AJ, Momand J, Finlay C. The P53 tumor suppressor gene. *Nature*. 1991; 453 -6.
- 274** - Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. P53 mutation in human cancers. *Science*. 1991; 253: 49 - 53.
- 275** - Symonds H, Krall L, Remington L, et al. P53 dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo. *Cell*. 1994; 78: 703 - 12.

- 276** - Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the P53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.* 1994; 54: 4855 - 78.
- 277** - Kaur J, Srivastava A, Ralhan R. P53 - HSP70 complexes in oral dysplasia and cancer: potential prognostic implications. *Oral Oncol Eur J Cancer.* 1996; 32b: 45 - 9.
- 278** - Shintani S, Yoshihama Y, Emilio AR, Matsumara T. Overexpression of P53 an early event in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinomas. *Anticancer Res.* 1995; 15: 305- 8.
- 279** - De Araujo C, Loyola AM, Pinto DD, Borra RC, De Araujo NS. P53 in biopsies of oral squamous cell carcinoma. A comparative study with malignancy grading system. *Oral Oncol.* 1997; 33: 5 - 9.
- 280** - Zambetti GP, and Levine AJ. A comparison of the biologic activities of wild type and mutant P53. *FASEB J.* 1993; 7: 855.
- 281** - Chang F, et al. The P53 tumors suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 174.
- 282** - Frebourg y, and Friend SH. Cancer risks from germline P53 mutations. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1637.
- 283** - Donehower LA, et al. Mice deficient for P53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature.* 1992; 356: 215.
- 284** - Harris CC, and Hollstein M. Clinical implications of the P53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1318.
- 285** - Lane DP. P53, guardian of the genome. *Nature.* 1992; 358: 15.

- 286** – Lane DP. A death in the life of P53. *Nature*. 1993; 362: 786.
- 287** – Kaklamanis L, et al. P53 expression in colorectal adenomas. *Am J Pathol*. 1993; 142: 87.
- 288** - Matsumura T, Yoshihama Y, Kimura T, et al. P53 and MDM2 expression in oral squamous cell carcinoma. Department of Oral and Maxillofacial Surgery II, Okayama University Dental School, Japan. *Oncology*. 1996 Jul – Aug; 53 (4): 308 – 12.
- 289** – Goodger N M, Gannon J, Hunt T, Morgan P R. The localization of p34cdc2 in the cells of normal, hyperplastic, and malignant epithelial and lymphoid tissues of the oral cavity. *J Pathol*. 1996 Apr; 178 (4): 422 – 8.
- 290** - Donat T L, Sakr W, Lehr J E, Pienta K J. Unique nuclear matrix protein alterations in head and neck squamous cell carcinomas: intermediate biomarker candidates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Mar; 114 (3): 387 – 93.
- 291** – Kudo Y, Takata T, Yasui W, Ogawa H, Miyauchi M, Takekoshi T, Tahara E, Nikai H. Reduced expression of cyclin – dependent kinase inhibitor P27 kip1 is an indicator of malignant behavior in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, December 15, 1998 / Vol. 83 / N° 12.
- 292** – Jin Y, Kayser S, Kemp BL, Ordonez NG, Tucker SL, Clayman GL, Goepfert H, Luna MA, Batsakis JG, El-Naggar AK. The prognostic significance of the biomarkers P21 waf1 y cip1, P53, and bcl-2 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. June 1, 1998 / Vol 82 / N° 11.
- 293** – Kuo MY, Chang HH, Hahn LJ, Wang Jt, Chiang CP. Elevated ras p21 expression in oral premalignant lesions squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Oral Pathol Med*. 1995 Jul; 24 (6): 255 – 60.
- 294** - Bishop J M. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305 – 311.

- 295** - Bishop J M. The molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235 - 248.
- 296** - De La Granada I, Zamora P, González Barón M. Aportaciones de la biología molecular a la Oncología. *Neoplasia*. 1990; 7: 231 - 34.
- 297** - Hansen MH, Cavenne WK. Tumor suppressors: recessive mutations that lead to cancer. *Cell* 1988; 53: 172 - 3.
- 298** - Rosenberg SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 180 - 199.
- 299** - Sobel ME. Metastasis suppressor genes. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82: 267 - 76.
- 300** - Langford A, Langer R, Lobeck H, Stolpmann HJ, Pohle HD, Reichart P, Bier J. Human immunodeficiency virus - associated squamous cell carcinomas of the head and neck presenting as oral and primary intraosseous cell carcinomas. *Quintessence Int*. 1995 Sep; 26 (9): 635 - 54.
- 301** - Fish EM, and Molitoris BA. Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 302** - Fransson LA. Structure and function of cell - associated proteoglycans. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.
- 303** - Barinaga M. A new twist to the cell cycle. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.

- 304** – Cantley LC, et al. Oncogenes and signal transduction. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 305** – Cavenee WK, and White R. The genetic basis of cancer. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 306** – Cross F, Roberts J, and Weintraub H. Simple and complex cell cycles". En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 307** – Culotta E, and Koshland DE jr. P53 sweeps through cancer research. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 308** – Dunphy WG, Brizuela L, Beach D, and Newport J. The xenopus cdc2 protein is a component of MFP, a cytoplasmic regulador of mitosis. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 309** – Fang F, and Newport JW. Evidence that the G1 – S and G2 – M transtitions are controlied by different cdc2 protein in higher eukaryotes. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 310** – Johnston LH. Periodic events in the cell cycle. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.
- 311** – Kirshner M. The cell cycle then and now. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 – 88.

- 312** - Marx J. How p53 suppresses cell growth. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 313** - Marx J. New tumor suppressor may rival p53. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 314** - Murray A, and Hunt T. The cell cycle. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 315** - Murray A, and Kirshner MW. Wath controls the cell cycle?. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 316** - Nigg EA. Targets of cyclin - dependent protein kinases. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 317** - Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 318** - Perry ME, and Levine AJ. Tumor suppressor p53 and the cell cycle. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 319** - Ridley AJ. Rho - related proteins: actin cytoskeleton and cell cycle. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3^a reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.
- 320** - Rosenblatt J, Gu Y, and Morgan DO. Human cyclin - dependent kinase 2 is activated during the S and G2 phases of the cell cycle and associates with cyclin A. En: De

Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.

321 - Sherr CJ. Mammalian G1 cyclins. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 383 - 88.

322 - Finlay CA, Hinda PW, Levine AJ. The P53 protooncogene can act as suppressor of transformation. *Cell*. 1989; 57: 1089 - 93.

323 - Ruoslahti E. Structure and biology of proteoglycans. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

324 - Schoenenberger CA, Zuk A, Kendall D, and Matlin KS. Multilayering and loss of apical polarity in MDCK cells transformed with viral k - ras. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*". 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

325 - Schwarzbauer JE. Fibronectin: From gene to protein. En: De Robertis EMF, Hib J, Ponzio R. *Biología celular y molecular*. 12 ed. 3ª reimp. Bs. As. El Ateneo. 1998; 168 - 78.

326 - Braams J W, Pruijm J, Nikkels P G et al. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity with pet - tyrosine, MRI and CT. *J Nucl Med*. 1996 Jun; 37 (6): 897 - 901.

327 - National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference: magnetic resonance imaging. *Journal of the American Medical Association*. 1988; 259 (14): 2132 - 38.

328 - Million RR, Cassini NJ, Eds. *Management of Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott. 2nd Edition. 1994.

- 329** - Wang CC, Ed. Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques and Results. Littleton, MA: John Wright - PSG Inc. 2nd ed. 1990.
- 330** - Guía ilustrada de la clasificación TNM / p TNM de los tumores malignos. 3ra edición - 2da revisión Springer Verlag. Ibéricos - Barcelona. 1992.
- 331** - Firth N A, Reade P C. The prognosis of oral mucosal squamous cell carcinomas: a comparison of clinical and histopathological grading and laminin and type IV collagen staining. Oral Medicine and Surgery Research Group, School of Dental Science, University of Melbourne. Aust Dent J. 1996 Apr; 41 (2): 83 - 6.
- 332** - Lip`and oral cavity. In: American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Company. 4th ed. 1992; pp 27 - 32.
- 333** - Delgado García AC, Peñalver Sanchez MA, Ruis Linares M. El antígeno epitelial de membrana (EMA) en la queilitis actínica y cáncer de labio. Rev. Avances en Odontoestomatología. 1995; 11 (3): 237 - 246.
- 334** - Zitsch RP 3rd, Park CW, Renner GJ, Rea JL. Outcome analysis for lip carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 Nov; 113 (5): 589 - 96.
- 335** - Shafer WG, Levy BM. Tratado de Patología Bucal. 1977.
- 336** - Cross JE, Guralnick, and Daland EM. Carcinoma of the lip. Oral Surg. 1948; 87: 153.
- 337** - Yoel J. Diagnóstico del cáncer bucal". Res Odontol. 1972; 2: 8.
- 338** - Fu K, Silverman J. Spread of tumor. Oral Cancer. American Cancer Society. Chap. 1990; 4: 61 - 64.

- 339** - European Journal of Cancer. Oral oncology. Pergamon Press. Vol. 28b N° 1, 1992.
- 340** - Mashberg A, Samit A. Early detection, diagnosis and management of oral and oropharyngeal cancer. American Cancer Society. Professional Education Publication. 1989.
- 341** - Silverman S. Oral cancer. American Cancer Society. Third Ed. 1990.
- 342** - Flamant R, Hayem M, Lazar P, and Denoix P. Cancer of the tongue: a study of 904 cases. Cancer. 1964; 17: 377.
- 343** - Nauth HF. Citopatología ginecológica. Madrid. 1998.
- 344** - Soost HJ, Lehmacher W, Ruffing - Kullmann B. Wiewiet haben die Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen für das Karzinom der Cervix uteri die an sie gestellten Erwartungen erfüllt?. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1989; 49: 521.
- 345** - Wagner D. Der "zweifelhafte" zytologische Befund in seiner klinischen Konsequenz. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1971; 31:185.
- 346** - Soost HJ, Baur S. Gynäkologische Zytodiagnostik, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart. 1990.
- 347** - Coogen AC, Wax TD, Johnston WW. Clinical significance of on inconclusive cytopathologic diagnosis. Acta cytol. 1994; 38: 193.
- 348** - Hilgarth M. Zur Problematik des zweifelhaften zytologischen Befundes. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1971; 31: 186.
- 349** - Hilgarth M. Aspekte der Qualitätssicherung in der Gynäkologischen Zytologie. Gynäkologe. 1990; 23: 312.

- 350** - Jenny J. Der entzündliche und der atrophische Abstrich. Huber, Bern. 1973.
- 351** - Kattner W. Bedeutung des unklare zytologischen Befundes (Pap. III). In: Soost HJ, Bockmühl B. Effektivität zytologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. Deutscher Ärzteverlag, Köln. 1979.
- 352** - Kraus H, Schneider A. Häufigkeit, Ursachen und Verlauf zweifelhafter Abstrichbefunde (Gruppe Papanicolaou III). Geburtsh. u. Frauenheilk. 1984; 44: 87.
- 353** - Nauth HF. Der beurteilbare Zervikalabstrich nach Papanicolaou. Gyne. 1993; 10: 203.
- 354** - Papanicolaou GH, Traut HF. Diagnosis of uterine Cancer by the Vaginal Smear. Commonwealth Fund, New York. 1947.
- 355** - Patten SF Jr. Diagnostic Cytology of the uterine Cervix. 2^a ed. Karger, Basel. 1978.
- 56** - Takahashi M. Citología del Cáncer. 2^a ed. 1985.
- 357** - Atkin NB, and Baker MC. A nuclearprotrusion in human tumor associated with an abnormal chromosome. Acta Cytol. 1964; 8: 431.
- 358** - Heiberg KA. Variation von Geschwulstmitosen. Virchows Arch Path Anat. 1931; 281: 73.
- 359** - Heiberg KA, and Kemp T. Über die Zahl der Cchromosome in Carcinomzelle beim Menschen. Virchows Arch Path Anat. 1929; 273: 693.
- 360** - Grundmann E, and Bach G. Amitosen, Endomitosen und Mitosen nach partieller Hepatektomie. Beitr Path Anat. 1960; 123: 144.

- 361** - Fullmer CD, and Allen AR. The practical importance and possible basic mechanism in hypochronic cells in malignancy. *Acta Cytol.* 1970; 14: 464.
- 362** - Jacobj W. Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihers Volumens. *Arch Entwickl Mech Org.* 1925; 106: 124.
- 363** - Jacobj W. Die verschiedenen Arten des gesetzmassigen Zellwachstums und ihre Beziehungen zu Zellfunktion, Umwelt, Krankheit, maligner Geschwulstbildung und innerem Bauplan. *Arch Entwickl Mech Org.* 1942; 141: 584.
- 364** - Hobik HP, and Grudmann E. Quantitative Veränderungen der DNS und der RNS in der Rattenleberzelle während der Carcinogenese durch Diäthylnitrosamin. *Beitr Path Anat.* 1962; 127: 25.
- 365** - Koller PC. The role of the cancer cells. A historical review. *Exp Cell Res. Suppl.* 1963; 9: 3.
- 366** - Kurnick NB. Methyl - green - pyronin: I. Basis of selective staining of nucleic acids. *J Gen Physiol.* 1950; 33: 243.
- 367** - Kurnick NB, and Mirsky QE. Methyl - green - pyronine: II. Stoichiometry of reaction with nucleic acids. *J Gen Physiol.* 1950; 33: 263.
- 368** - Leuchtenberger C. Changes in the DNA content in an Ehrlich ascites tumor from 1952 to 1956, as determined by Feulgen microspectrophotometry. *Exp Cell Res.* 1957; 11: 506.
- 369** - Leuchtenberger C, Leuchtenberger R, and Davis AM. A microspectrophotometry study of the desoxyribose nucleic acid (DNA) content in cells of normal and malignant human tissues. *Am J Path.* 1954; 30: 65.

- 370** – Stewart JSS. Genetic mechanism in human intersexes. *Lancet*. 1960; 1: 825.
- 371** – Stowell RE. Histochemical observation on nucleic acids in homologous normal and neoplastic tissues. *Symp Soc Exp Biol*. 1947; 1: 190.
- 372** – Timonen S. Mitosis in normal endometriun and genital cancer. *Acta Obstet Scand*. (Stockholm). 1950; 31: Suppl., 2.
- 373** – Valeri V, Cruz AR, Brandao HJS, and Lison L. Relationship between cell nuclear volume and deoxyribonucleic acid of cell of normal epithelium, of carcinoma in situ acid of invasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol*. 1967; 11: 488.
- 374** - Lobos Jaimes N, Canales ML. Correlación diagnóstico - histológico con test azul de toluidina y citología exfoliativa en lesiones benignas, precancerosas y cancerosas de la mucosa bucal. *Avances en Odontoestomatología*. 1993; 9 (6): 421 - 425.
- 375** – Portugal LG, Wilson KM, Biddinger PW, Gluckman JL. The role of toluidine blue in assessing margin status after resection of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1996 May; 122 (5): 517 - 9.
- 376** – Herlin P, Marnay J, Jacob JH, Ollivier JM, Mandard AM. A study of the mechanism of staining of the toluidine blue dye test. *Endoscopy*. 1983; 15: 4 - 7.
- 377** – Silverman S, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984; 57: 379 - 82.

- 378** – Miller RL, Simms BW, Gould AR. Toluidine blue for the detection of oral premalignant lesions and carcinomas. *J Oral Pathol*. 1988; 17: 73 – 8.
- 379** – Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85: 444 – 6.
- 380** – Kurita H, Kurashina K. Vital staining with solution in delineating border of oral dysplastic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Mar; 81 (3): 275 – 80.
- 381** – Tabata M, Yonezawa S, Sugihara K, Yamashita S, Maruyama I. The use of trombospondin to study epithelial cell differentiation in neoplastic and non – neoplastic oral lesions. *J Oral Pathol Med*. 1995 Nov; 24 (10): 443 – 9.
- 382** – Chen SY, and Harwick RD. An ultrastructural and histochemical study of a poorly differentiated carcinoma. Meeting of AAOP. San Fco Ca. May. 1992; 48: 9 – 13.
- 383** - Shinohara M, Nakamura S, Harada T, Shimada M, Oka M. Mode of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma: improved grading based on immunohistochemical examination of extracellular matrices. *Head Neck*. 1996 Mar- Apr; 18 (2): 153 – 9.
- 384** – Ordóñez NG. Immunocytochemistry in the diagnosis of soft tissues sarcomas. *Cancer Bull*. 1993; 45: 13.
- 385** – Porter PL, et al. Widespread P53 overexpression in human malignant tumors. *Am J Pathol*. 1992; 140: 45.
- 386** – Geneser F. *Histología*. 2^a ed. Ed. Panamericana. 1993.

- 387** - Battifora H, Tung - Sien S, Bahn RM, Rao S. The use of antikeratin antiserum as a diagnostic tool: Thymoma versus lymphoma. *Hum Pathol.* 1980; 11: 635.
- 388** - Franke WW, Schmid E, Osborne H, Weber K. Different intermediate - sized filaments distinguished by immunofloresence microscopy. *Procc Natl Acad Sci.* 1978; 75: 5034.
- 389** - Franke WW, Schmid E, Osborne H, Weber K, Frendenstein C. Antibody to prekeratin: decoration of tonofilament - like arrays in various cells of epithelial character. *Exp Cell Res.* 1978; 116: 429.
- 390** - Sun TT, Shih C, Green H. Keratin cytoskeletons in epithelial cells of internal organs. *Procc Natl Acad Sci. USA.* 1979; 76: 2813.
- 391** - Gabbiani G, Kapanci Y, Barazzone P, Franke WE. Inmunochemical identification of intermediate sized filaments in human neoplastic cells. A diagnostic aid for the surgical pathologist. *Amer J Pathol.* 1981; 104: 206.
- 392** - Sidransky D, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science.* 1992; 256: 102.
- 393** - Liu FJ. Serum tumor marker assays in cancer patient care. *Cancer Bull.* 1993; 45: 55.
- 394** - Virji MA, et al. Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis. *CA.* 1988; 38: 104.
- 395** - Carney W. Human tumor antigens and specific tumor therapy. *Inmunol Today.* 1988; 9: 363.
- 396** - Petrillo R, Balzarini L, Bidoli P, Ceglia E, D'Ippolito G, Tess JD, Musumeci R. Esophageal squamous cell carcinoma: MRI evaluation of mediastinum. *Gastrointest Radiol.* 1990 Fall; 15 (4): 275 - 8.

- 397** - Mukherji SK, Weeks SM, Castillo M, Yankaskas BC, Krishnan LA, Schiro S. Radiology. 1996 Jan; 198 (1): 157 - 62.
- 398** - Rubin P, Bakemeier RF, Salazar OM, Castro - Vita H. Oncología clínica. EDIMED. 1986.
- 399** - Dayal VS, Bahir H, Stone P. Pre - epiglottic Space. An Anatomic Study. Arch Otolaringol. 1972; 95: 130 - 133.
- 400** - Jing BS, Goepfert H, Close LD. Computerized Tomography of Paranasal Sinus Neoplasm. Laryngoscope. 1978; 88: 1485 - 88.
- 401** - Puricelli L I, Gómez D E y Kier Joffe E B. Análisis del proceso metastásico. Medicina (Bs. As.). 1987; 47: 313 - 316.
- 402** - Almeida J D, Cabral L A G. Diagnóstico do Carcinoma bucal. Rev. Gaúcha Odont., v., n. 3, p. 167 - 70, maio / jun. 1992.
- 403** - Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. Ca Cancer J Clin. 1995 Nov - dec; 45 (6): 328 - 51.
- 404** - Galindo Moreno P, Vallecillo Capilla M, Sánchez Fernández E, Reyes Botella C. Factores de importancia pronóstica en el cáncer oral. Avances en Odontoestomatología. 1995; 11 (3): 217 - 20.
- 405** - Guerrier Y. Traité de technique chirurgicale ORL et cervicofaciale. Tome IV; Masson; 1980.
- 406** - Vallecillo M, Valencia E. El Cáncer bucomaxilofacial: Evolución en su orientación terapéutica y sus resultados. Revista de actualidad Odontoestomatológica. 1991; 402: 49 - 60.
- 407** - Schuller D, Mc Guirt W, Mc Cabe B, et al. The pronostic significance of metastatic cervical lymph nodes. Laryngoscope. 1980; 4: 557 - 70.

- 408** - Richard J, et al. Pronostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas. Study of 1713 case during a 15 years period. *Laryngoscope*. 1987; 11: 97 - 101.
- 409** - González Padilla J, García Perla A, Oliveras J. Factores pronóstico del cáncer oral (II). *Rev Esp. De Cirugía Oral y Maxilofacial*. 1991; 13: 48 - 51.
- 410** - Traserra J. Adenopatías cervicales metastásicas. Ed. Garsi. Madrid. 1980.
- 411** - Bryne M, Eide G, Lilleng R, et al. A multivariate study of prognosis of oral squamous cell carcinomas: Are blood group and hemoglobin new prognostic factors?. *Cancer*. 1991; 68: 1994 - 98.
- 412** - Snyderman N, Johnson J, et al. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. *Cancer*. 1985; 56: 1597 - 99.
- 413** - González Padilla J, García Perla A, Oliveras J. Factores pronóstico del cáncer oral (II). *Rev Esp de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 1991; 13 (1): 49 - 52.
- 414** - Shear M, Hawkins D, Farr H. The prediction of lymph node metastasis from oral squamous carcinoma. *Cancer*. 1976; 37:1901- 1907.
- 415** - Hemprich A, Muller R. Long - term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity and orofarynx. *Int J Oral Maxillofac Surgery*. 1989; 18: 39 - 42.
- 416** - Voss R. The importance of consistncy in the classification of malignant tumours, illustrated by Oral Cancer material. *J Maxillofac Surg*. 1985; 13: 154 - 157.
- 417** - Molnar L, Ronay P, Tapolcnasy L. Carcinoma of the lip. Analysis of the material of 25 years. *Oncology*. 1974; 29: 101.

- 418** – Kolin E, Castro D, Jabour B, et al. Perineural extension of squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991; 100: 1032 – 34.
- 419** – Khe – Chee S, et al. Pronostic of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986; 96: 1145 – 48.
- 420** – Banerjee T, Gottschalk P. Unusual manifestation of multiple cranial nerve palsies in a patient with squamous cell carcinoma of the lip. *Cancer.* 1984; 53: 346 – 48.
- 421** – Anderson C, Krutchkoff D, Ludwing M. Carcinoma of the lower lip with perineural extension to the middle cranial fossa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 69: 614 – 18.
- 422** – Scholl P, Byres R, et al. Microscopic cutthrough of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Pronostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1986; 152: 354 – 60.
- 423** – Montravadi R, et al. Postiperative radiotheraphy for persistent tumor at the surgical margins in head and neck cancers. *Laryngoscope.* 1983; 93: 1337 – 40.
- 424** – Ravazs L, Slootweg P, et al. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Granio Maxillofac Surg.* 1991; 19: 314 – 18.
- 425** – Mohit – Tabatabay M, Sobel H, Rush B, Mashberg A. Relation of thikness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg.* 1986; 152: 351 – 53.
- 426** – Cianfriglia F, Manieri A. Il ritardo diagnostico nelle neoplasie della cavite orale. *Minerva. Stomatol.* 1991; 40: 717– 28.

- 427** - Evans S, Langdon J, Rapidis A, Johnson N. Prognostic significance of STNMP and velocity of tumor growth in the oral cancer. *Cancer*. 1986; 49: 773 - 76.
- 428** - Thomas J, Faecher R. A physician guide to early detection of oral cancer. *Geriatrics*. 1992; 47: 58 - 63.
- 429** - Krutchkoff D, Chen J, Eisenberg E, Katz R. Oral cancer: A survey of 566 cases from the University Of Connecticut Oral Pathology Biopsy Service, 1975 - 1986. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 70: 192 - 198.
- 430** - Hindle I, Nally F. Oral cancer: A comparative study between 1962 - 67 and 1980 - 84 in England and Wales. *Br Dent J*. 1991; 170: 15 - 20.
- 431** - Platz H, Fries R, Hudec M. Restrospective DÖSAK study on carcinomas of oral cavity: Result and consequences. *J Maxillofac Surg*. 1985; 13: 147 - 53.
- 432** - Wynder E, Mushinski M, Spivak J. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer*. 1977; 40: 1872.
- 433** - Schliephake H, Ruffert K, Schneller T. Prospective study of the quality of life of cancer patients after intraoral tumor surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Jun; 54 (6): 664 - 670.
- 434** - Solá C, Estapé J. Pronóstico general del cáncer. En: Estapé J, Burgos, I (eds) *Medicina general y cáncer*. Barcelona. Ed. Doyman. 1991; 143 - 160.
- 435** - Saccozzi R. Quimioterapia primaria. *Revista de cancerología*. 1998; 9: 13 - 15.

- 436** - Estapé J, Burgos I (eds). Medicina general y Cáncer. Barcelona. Ed. Doyma. 1991.
- 437** - Biete Solá A (ed). Radioterapia en el tratamiento del Cáncer. Monografías Clínicas en Oncología. Vol. 7. Barcelona. Ed. Doyma. 1990.
- 438** - Diaz Rubio E (ed). Efectos secundarios de la quimioterapia antineoplásica. Barcelona. Ed. Doyma. 1988.
- 439** - Foon KA. Biological response modifiers: the new immunotherapy. *Cancer Res.* 1989; 49: 1621 - 39.
- 440** - Rosenberg SA. Principles of surgical oncology. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles and practice of oncology.* Filadelfia, Lippincott. 1982; 93 - 102.
- 441** - Rosenberg SA. Principles and applications of biology therapy. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer. Principles and practice of oncology.* Filadelfia. Lippincott. 1982; 293 - 324.
- 442** - UICC. Manual de oncología clínica. 5ª Ed. Barcelona. Ed. Doyma. 1983.
- 443** - Pomatto E, Berutto M, Falco V, Bocca M, Vercellino V. A retrospective study on the importance of preoperative control in the prognosis of spinocellular carcinoma of the oral cavity. *Minerva Chir.* 1994 Sep; 49 (9): 823 - 7.
- 444** - Pomatto E, Berutto M, Vercellino V. Extracapsular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity after chemo-radio-surgical treatment protocol. *Minerva Chir.* 1994 Jun; 49 (6): 565 - 8.
- 445** - Brugere JM, Mosseri VF, Mamelle G, David JM, Buisset E, Vallicioni J, de Raucourt D, Szpirglas HJ, Asselain BJ. Nodal failure in patients with N0 N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture. *Head Neck.* 1996 Mar - Apr; 18 (2): 133 - 7.

- 446** - Matos E, Loria D, Vilensky M, García C. Atlas de mortalidad por Cáncer. Argentina 1989 - 1992. Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer. 1997.
- 447** - Registros oncológicos. Área Técnica. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. 1997.
- 448** - INDEC. Situación y evolución social. Síntesis N° 4. 1998. Tomo 1. Mrio. de Economía y Obras y Servicios Públicos. Secretaría de Programación Económica y Regional. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Bs. As. 1999.
- 449** - Compendio del Registro del Cáncer en la Provincia de Buenos Aires. Registro Provincial del Cáncer - Mrio. de Salud Pcia. Buenos Aires / Fundación FUNDONAR.
- 450** - Erausquin J. Apuntes de Técnica Histológica. 6ª ed. El Ateneo. 1951.
- 451** - Nakane PK, Pierce GB. Enzyme-labelled antibodies: preparation and application for the localization antigen. J Histochem Cytochem. 1966; 14: 929 - 931.
- 452** - Graham RC, Karnovsky MJ. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. J Histochem Cytochem. 1966; 14: 291 - 302.
- 453** - Taylor CR, Kledzik G. Immunologic technique in surgical pathology: a spectrum of new special stains. Hum Pathol. 1981; 12: 590 - 596.
- 454** - Doherty MJ, Russo GG, Jolly HW, Stewart KR. Inmunoenzyme technique in dermatopathology. J Am Acad Dermatol. 1989; 20: 827 - 837.
- 455** - DeLellis RA, Dayal Y. The role of inmunohistochemistry in the diagnosis of poorly

differentiated malignant neoplasms. *Semin Oncol.* 1987; 14: 173 - 192.

456 - Campo E, Quesada E, Palacín A. Detección inmunohistoquímica de marcadores tumorales. Técnicas y aplicaciones. *Laboratorio.* 1984; 78: 461 - 472.

457 - Pinkus GS. Diagnostic immunocytochemistry of paraffinembedded tissues. *Human Pathol.* 1982; 13: 411 - 415.

458 - Taylor CR, Hofman FM, Modlin RL, Rea TH. Inmunoperoxidase technique applied to dermatopathology. *J Clin Pathol.* 1983; 10: 145 - 163.

459 - True LD. Atlas of diagnostic immunopathology. (1ª ed.) Filadelfia - Nueva York: JB Lippicott Co, Gower Medical Publishing. 1990.

460 - Nadji M. Inmunoperoxidase technique. I: facts and artifacts. *Am J Dermatopathol.* 1986; 8: 32 - 36.

461 - Cordón C, Serrano S, Corominas JM. Inmunopatías (II). *Med Clin (Barc).* 1985; 85: 28 - 31.

462 - Ordóñez NG, Manning JT, Brooks TE. Effect of trypsinization on the immunostaining of formalin-fixed, paraffin embedded tissues. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12: 121 - 129.

463 - Giddings J, Griffin R, Maciver AG. Demonstration of immunoproteins in Araldit-embedded tissues. *J Clin Pathol.* 1982; 35: 111 - 114.

464 - DeLellis RA, Sternberger LA, Mann RB, Banks PM, Nakane PK. Inmunoperoxidase techniques in diagnostic pathology. *Am J Clin Pathol.* 1979; 71: 483 - 488.

465 - López JA, Blanco J, Ortega L, Sanz J. Inmunohistoquímica en el diagnóstico oncológico. *Oncología.* 1991; 14: 270 - 278.

- 466** - Falini B, Yaylor CR. New developments in immunoperoxidase techniques and their application. Arch Pathol Lab Med. 1983; 107: 105 - 117.
- 467** - Taylor CR. Immunoperoxidase techniques. Practical and theoretical aspects. Arch Pathol Lab Med. 1978; 102: 113 - 121.
- 468** - Gómez M, Rodríguez MD, Sáenz F. Técnicas inmunohistoquímicas. (II). En: Gracia del Moral R, editor. Laboratorio de anatomía patológica. Madrid: McGraw-Hill. 1993; 341 - 368.
- 469** - Matthews JB. Immunocytochemical methods: a technical overview. J Oral Pathol. 1987; 16: 189 - 195.
- 470** - Elías JM, Grown AM, Nakamura RM et al. Special report: quality control in immunohistochemistry. Report of workshop sponsored by the Biological Stain Commission. Am J Clin Pathol. 1989; 92: 836 - 843.
- 471** - Chen J, Katz RV, Krutchkoff DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Cancer. 1990; 66: 1288 - 96.
- 472** - Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow - up study of 257 patients. Cancer. 1984; 53: 563 - 8.
- 473** - Blot WJ, Mc Laughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in Relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1988; 48: 3282 - 7.
- 474** - Keller AZ, Terris M. The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. Am J. Public Health. 1965; 55: 1578 - 85.
- 475** - Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissue, a statistical analysis of 14.253 cases by age, sex and race of patients. J Am Dent Assoc. 1976; 92: 571 - 4.
- 476** - Lumerman H, Freedman P and Kerpel S. Oral epithelial dysPlasia and the development of invasive

squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79: 321 - 9.

477 - Barash A, Gofa A, Krutchkoff DJ and Eisenberg E. Squamous cell carcinoma of the gingiva. A case series analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80: 183 - 7.

478 - Krutchkoff DJ, Chen J, Eisenberg E, Katz RV. Oral cancer: a survey of 566 cases from the University of Connecticut. *Oral Pathology Biopsy Service, 1975 - 1986. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 70: 192 - 8.

479 - Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: a case comparison analysis. *Cancer.* 1988; 61: 203 - 8.

480 - Axell T, Mornstad H, Sundstrom B. The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper's lesions in a Swedish population. *J Oral Pathol.* 1976; 5: 229 - 36.

481 - Lipkin A, Miller RH, Woodson GE. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx in young adults. *Laryngoscope.* 1985; 95: 790 - 3.

482 - Wynder EL, Bross IJ, Feldman BA. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer.* 1957; 10: 1300 - 23.

483 - Jayant K, Notari P. Epidemiology of oral cancer. In: Rao RS, Deasi PB, editors. *Oral cancer.* Bombay, India: Tata Memorial Centre. 1991.

484 - Greene JC, Ernster VL, Grady DG, Robertson PB, Walsh MM, Stillman LA. Oral mucosa lesions: clinical findings in relation to smokeless tobacco use in baseball players. In: Stotts RC, Schroeder KL, Burns DM, editors. *Smokeless tobacco or health.* Bethesda MD: National Institutes of Health. (NCI). 1992. P. 41 - 50. NIH Publication N° 92 - 3461.

- 485** - Hoffman D, Riverson A, Hecht SS. Carcinogenesis of smokeless tobacco. In: Stotts RC, Schroeder KL, Burns DM, editors. Smokeless tobacco or health. Bethesda MD: National Institutes of Health. (NCI). 1992. NIH Publication N° 92 - 3461.
- 486** - Hoffman D, Djordjevic MV. Chemical composition and carcinogenicity of smokeless tobacco. *Advances in Dental Research*. 1997; 11: 322 - 9.
- 487** - Winn DM. Epidemiology of cancer and other Systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Advances in Dental Research*. 1997; 11: 313 - 21.
- 488** - Broders Ac. Squamous cell carcinoma of the lip: a study of five hundred thirty - seven case. *JAMA*. 1920; 24: 656 - 64.
- 489** - Broders Ac. Epithelioma of the genitourinary organs. *Ann Surg*. 1922; 75: 574 - 604.
- 490** - Broders Ac. Carcinoma: grading of carcinoma. *Minn Med*. 1925; 8: 726 - 30.
- 491** - Mostofi FK. International histological classification of tumours. A report by the Executive Committee of International Council of Societes of Pathology. *Cancer*. 1974; 33: 1480 - 3.
- 492** - Jakobsson PA, Enneroth CM, Killander PD, Moberger G, Martensson B. Histology in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973; 12: 1 - 8.
- 493** - Yamamoto E, Miyakawa A, Kohana GI. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg*. 1984; 6: 938 - 47.
- 494** - Glanz H. Carcinoma of the larynx. Growth, p - classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Adv. Oto - Rhino - Laryngol*. 1984; 32: 1 - 123.

- 495** - Enneroth CM, Moberger G. Histological malignancy grading of squamous cell carcinoma of the palate. *Acta Otolaryngol.* 1973; 75: 293 - 5.
- 496** - Lund C, Sogaard H, Elbrond O, Jorgensen K, Andersen AP. Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1975 a; 14: 465 - 74.
- 497** - Lund C, Sogaard H, Elbrond O, Jorgensen K, Andersen AP. Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1975 b; 14: 513 - 21.
- 498** - Willen R, Nathanson A, Moberger G, Enneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histologic classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol.* 1975; 79: 146 - 54.
- 499** - Enneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dental Res.* 1984; 92: 448 - 68.
- 500** - Fee WE, Schoepell SL, Rubenstein R, Goffinet DR, Goode RL, Boles R, Tuschman M. Squamous cell carcinoma of the soft palate. *Arch. Otolaryngol.* 1979; 105: 710 - 8.
- 501** - Holm LE, Lundquist PG, Silfverswärd G, Sobin A. Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Acta Otolaryngol.* 1982; 94: 185 - 92.
- 502** - Enneroth G, Batsaki JG, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of mouth related to clinical evaluation. *Scand J Dental Res.* 1986; 94: 347 - 58.
- 503** - Crissman JD, Gluckman J, Whiteley J, Quenelle D. Squamous cell carcinoma in the floor of mouth. *Head Neck Surg.* 1980; 3: 2 - 7.

504 - Cavalcanti de Araujo V, Biazolla ER, Perri Moraes N, Furuse TA, and Melhado RM. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral cavity. Sao Pablo, Brazil. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993; 75: 622 - 5.

505 - West Virginia Bureau for public health. Raw data: 1980- 1994 oral cancer by county and 1986 - 1991 smokeless tobacco use by county. Charleston. 1996.