

Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal

Advances in the diagnosis of cancerous and malignant lesions of the oral complex

Dr. Carlos Albornoz López del Castillo ^I; Dr. Oscar Rivero Pérez ^{II}; Dr. Luis Bastian Manso ^{II}

I.Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

II.Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: los pacientes con cáncer bucal presentan una pobre supervivencia de cinco años. Muchas de las lesiones se desarrollan sobre leucoplasias y eritroplasias por lo que resulta necesario lograr avances en el diagnóstico del precáncer bucal.

Objetivo: describir los avances recientes en el diagnóstico precoz del precáncer bucal que nos permitan valorar su progresión y recurrencia.

Método: se revisaron los artículos más recientes utilizando base de datos computarizada: MEDLINE, CANCERLIT, EMBASE que abordaran los siguientes tópicos: lesiones y estados cancerizables, cambios moleculares en la carcinogénesis, examen clínico y técnicas diagnósticas.

Resultados: los marcadores moleculares se convertirán en esenciales para el diagnóstico y manejo de pacientes con cáncer bucal. Ellos permiten el diagnóstico precoz y estadiamiento de los cambios tisulares antes que los cambios morfológicos que en las células ocurran, sin embargo conducen a una mejor supervivencia y tratamientos menos agresivos.

Conclusiones: se concluye planteando que el examen clínico, la biopsia y el empleo de marcadores moleculares son fundamentales en el diagnóstico de las

lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. Además, los avances logrados a nivel molecular mejoran nuestro entendimiento en la patogénesis del cáncer bucal.

DeCS: NEOPLASIAS DE LA BOCA; DETECCIÓN PRECÓZ DEL CÁNCER; PÉRDIDA DE HETEROCIGOCIDAD

ABSTRACT

Background: patients with oral cancer present a poor survival of five years. Many of the lesions are developed on leukoplakia and erythroplasia therefore it is necessary to achieve advances in the diagnosis of oral precancer.

Objective: to describe recent advances in the precocious diagnosis of oral precancer that may allow us to value its progression and recurrence.

Method: the most recent articles that were reviewed on computerized databases as: MEDLINE, CANCERLIT, EMBASE dealt with: injuries and cancerous states, molecular changes in carcinogenesis, clinical examination and diagnostic techniques.

Results: molecular markers will become essentials for diagnosis and patient's management with oral cancer. It allows for precocious diagnosis and the staging of tissular changes before morphological changes in the cells happen. Contribute therefore to achieve a better survival and less aggressive treatments.

Conclusions: it is concluded that clinical examination, biopsy and the employment of molecular markers are fundamental in diagnosis of cancerous and malignant lesions of the oral complex. Also, advances achieved at molecular level have improved our understanding in the pathogenesis of oral cancer.

DeCS: MOUTH NEOPLASMS; EARLY DETECTION OF CANCER; LOSS OF HETEROZYGOSITY

INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal representa un significativo reto a nivel mundial con un promedio de 300 000 nuevos casos identificados cada año. ¹ El rango de supervivencia a los cinco años es del 50 % pero cuando las lesiones son tratadas precozmente, el

rango de supervivencia a los cinco años se incrementa al 80 % y mejora la calidad de vida del enfermo ya que pueden llevarse a cabo tratamientos menos agresivos y complejos. Muchos carcinomas se desarrollan sobre lesiones cancerizables tales como leucoplasias y eritroplasias. Por ello, el diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas constituye la llave para reducir la morbilidad, mortalidad y costo del tratamiento. Además, se conoce que los pacientes mayores de 45 años, fumadores y bebedores presentan un riesgo mayor por lo que se deben tener presente y examinarlos con mayor detenimiento. ²

La localización del cáncer bucal en una zona de tan fácil exploración debería de justificar el diagnóstico de un alto porcentaje de tumores en fases precoces de su evolución. No obstante en ocasiones se presentan a consulta pacientes con tumores de más de 2cm por lo que su pronóstico se ensombrece significativamente. ³ Aún cuando la localización ayuda en el diagnóstico precoz, el dilema clínico es la diferenciación de las lesiones cancerosas de una multitud de lesiones mal definidas, controversiales y pobremente entendidas que también ocurren en la cavidad bucal. La mayoría de las lesiones bucales son benignas, pero muchas tienen características que pueden confundirlas con una lesión maligna. Algunas lesiones son consideradas precancerosas porque fueron correlacionadas estadísticamente con subsiguientes cambios cancerosos. Contrariamente algunas lesiones malignas vistas en un estadio temprano pueden ser confundidas con lesiones benignas. ⁴

En los estadios iniciales el carcinoma bucal es asintomático hasta que se comienza a ulcerar y muchos pacientes acuden a consulta sólo cuando presentan un dolor severo y persistente. La queja más frecuente es una llaga, úlcera o irritación en la boca. De forma menos frecuente cuando el paciente acude a consulta por un "bulto" o inflamación en el cuello que puede representar una metástasis en un nódulo linfático procedente de una lesión bucal, de la cual el paciente está sin percatarse. El carcinoma espinocelular puede debutar como una pequeña mancha blanquecina o eritematosa, una úlcera plana, en forma exofítica, escavada, infiltrante y nodular. ⁵

En este artículo se describen los avances más recientes en el diagnóstico precoz del precáncer y cáncer bucal que nos permiten valorar su progresión y recurrencia.

LESIONES Y ESTADOS CANCERIZABLES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978 citado por Ben Slarna, ⁶ define la lesión precancerosa como un tejido de morfología alterada más propenso a cancerización que el tejido equivalente de apariencia normal. Es una alteración tisular focal en la cual y a partir de ella puede desarrollarse un tumor maligno, continuar en la misma situación o recobrase la integridad tisular. Por tal motivo se prefiere el término de lesiones cancerizables que no prejuzga la malignización en

todos los casos, y que sí lleva implícito el concepto de potencialidad de cancerización.

Los estados precancerosos se definen como: un estado generalizado que se asocia a un riesgo significativamente mayor de cáncer. Es una situación general del organismo con afectación multisistémica en la cual se sabe que surgen neoplasias malignas con mayor frecuencia.⁶

Son múltiples las clasificaciones que se han hecho sobre estas lesiones y estados. Al no existir criterios uniformes, éstas distan mucho de unos autores a otros. La OMS en 1980 citado por Axell, et al⁷ clasifica estos procesos de la siguiente manera:

1. Lesiones precancerosas: leucoplasias, eritroplasias y paladar de fumador invertido
2. Estados precancerosos: sífilis, fibrosis submucosa, disfagia sideropénica, síndrome de Plummer-Vinson o Paterson-Kelly, Líquen plano, Lupus discoide crónico. Scully⁸ en un Symposium de Medicina Bucal efectuado en Londres propone una nueva clasificación. En el grupo de las lesiones, el autor incluye la leucoplasia, eritroplasia, queilitis actínica, lupus eritematoso y el líquen plano. Entre los estados incluye la fibrosis submucosa bucal, la sífilis, el síndrome de Plummer-Vinson, las deficiencias de vitamina A, la cirrosis hepática, el xeroderma pigmentoso y la disqueratosis congénita.

Actualmente la división entre lesiones y estados no se considera prudente, ya que en el momento previo de haber sido definidos estos conceptos se pensaba que el origen de una malignidad bucal en un paciente con una lesión precancerosa solamente correspondía con el sitio de la lesión, y que en los estados el cáncer podía originarse en cualquier sitio anatómico de la boca y faringe. Sin embargo, se sabe que en la mucosa clínicamente normal de un paciente con una lesión precancerosa puede haber displasias en una localización anatómica contralateral o errores moleculares sugestivos de una vía para la transformación maligna por lo que todas las entidades clínicas que llevan un riesgo de cáncer deben referirse como desórdenes potencialmente malignos.⁹

CAMBIOS MOLECULARES EN LA CARCINOGENESIS

El interés por los cambios moleculares asociados a las lesiones cancerizables y malignas bucales se incrementa. La progresión de una lesión benigna a una maligna es un proceso genético que tarda en convertirse evidente a nivel celular y finalmente a nivel clínico.¹⁰ Un modelo de progresión genética para el carcinoma bucal tiene muchas implicaciones importantes. Desde el punto de vista científico, la identificación de genes supresores tumorales y de oncogenes en loci cromosómicos concretos puede ser crítica para entender la iniciación biológica, la conducta y la

progresión del cáncer bucal. Por otra parte, la determinación del estatus genético de un tumor primario o del tejido circundante a un carcinoma invasivo puede tener un significado pronóstico con relación a la recurrencia de un tumor o la progresión de una población epitelial clonal remanente hacia un fenotipo más maligno. Por ejemplo, la presencia de eventos clonales en el epitelio circundante a un cáncer en el momento de su excéresis puede predecir la posterior recurrencia en algunos pacientes.¹¹⁻¹³ Califano et al,¹⁴ confeccionaron un modelo de progresión genética para el carcinoma de cabeza y cuello a través del estudio de 10 loci cromosómicos de genes supresores tumorales seleccionados sobre la base de que estos genes demuestran una proporción sustancial de pérdida superior al 40 % de los casos en lesiones invasivas. Sus resultados justificaron el siguiente modelo de progresión genética:

Mucosa > pérdida de 9p > Hiperplasia escamosa > pérdida de Displasia
 Normal benigna 3p, 17p

Pérdida de 11q, 13q, 14q

Invasión < Pérdida de 6p, 4q < Carcinoma in situ

Los eventos genéticos específicos en el carcinoma de cabeza y cuello generalmente ocurren en un orden tal que la pérdida de 9p21 ó 3p14 se encuentran entre los eventos más precoces. Finalmente es el conjunto y no el orden de los eventos genéticos lo que determina la progresión. El riesgo de progresión a cáncer es más bajo cuando no se ven cambios genéticos, intermedio si hay pérdida genética en el brazo corto del cromosoma 3 y 9 (3p y 9p) y alto si hay pérdida de 3p y 9p acompañada por pérdida genética en cromosomas adicionales tales como 4q, 8p, 11q y 17p. Se considera que cuando el riesgo de progresión es alto, existe un umbral 33 veces mayor de progresión a la malignidad que las lesiones sin pérdida genética. Las lesiones de alto riesgo pueden progresar a cáncer en un período de 5 años en el 50 % de los casos, mientras que las lesiones de bajo riesgo progresan a cáncer en sólo el 2 % de los casos.¹⁵

Después de la escisión de las lesiones malignas o cancerizables los márgenes pueden quedar clínica e histológicamente dentro de límites normales pero ellos pueden retener los marcadores genéticos de riesgo. Si algunas células genéticamente anormales son dejadas sin tratar o si existieran cambios genéticos avanzados dentro de las mismas, presentarán un riesgo mayor de recurrencia. Por este motivo, la evidencia molecular de márgenes "limpios" es esencial para confirmar el manejo adecuado de estas lesiones y en un futuro los márgenes se convertirán en marcadores de tratamiento adecuado. De interés extraordinario es el

conocimiento de que las leucoplasias localizadas en sitios de alto riesgo exhiben más cambios moleculares avanzados que los que son sugeridos por el examen histológico, examen que en ocasiones es similar para aquellas lesiones ubicadas en sitios de bajo riesgo. ¹⁶

EXAMEN CLÍNICO

El examen clínico de las lesiones cancerizables y malignas bucales debe incluir el examen de la cavidad bucal y el cuello a través de la inspección y palpación. Las eritroplasias, eritroleucoplasias, lesiones verrugosas y ulcerativas representan el riesgo más alto mientras que las formas homogéneas de leucoplasia tienen el menor riesgo de presentar displasias o sufrir transformación maligna. En la historia clínica debe registrarse la localización, tamaño, bordes, color y otras características de la superficie de la lesión, para así poder identificar los posibles cambios futuros en su evolución. ¹⁷

Recientemente se ha sugerido la inspección clínica de la mucosa bucal con la ayuda de una luz blanca - azul quemiluminiscente para la identificación de anomalías mucosas en contraste con el uso de la luz incandescente habitual. ¹⁸ La tecnología relevante para esta técnica, el sistema Vizilite utiliza primeramente un enjuagatorio de ácido acético por un minuto y luego se examina la mucosa bajo esta luz que tiene una longitud de onda entre 490 y 510 nm. La fundamentación radica en que el ácido acético remueve las glicoproteínas y diseca suavemente la mucosa. Por ello las células anormales absorben y reflejan esta luz de una forma diferente a las células normales. La mucosa normal se visualiza azul y las áreas anormales reflejan la luz debido al alto ratio núcleo citoplasma presente en estas células y aparecen más aceto blancas con brillo y márgenes distintivos. A este sistema se le ha incorporado el uso del azul de toluidina (MICROLUX DL). ^{19, 20}

Las leucoplasias deben clasificarse para determinar la necesidad de tratamiento según su estadio. En 1994 durante el Simposium de Uppsala citado por Axell et al, ⁷ se confeccionó la clasificación LCP que a continuación se describe.

El símbolo (L) representa el tamaño.

1 < 2 cms

2 > 2 cms a 4 cms

3 > 4 cms

X no especificado.

El símbolo (C) representa el aspecto clínico.

Homogéneo

No homogéneo

X No especificado

El símbolo (P) representa las características patológicas.

Ausencia de displasia

Displasia ligera

Displasia moderada

Displasia severa

X. No especificada

Estadamiento por grupos (Sólo para leucoplasias que han sido examinadas histológicamente)

Estadio 1: Algún LC1 P1 P2

Estadio 2: Algún LC2 P1 P2

Estadio 3: Algún L Algún C P3 P4

AZUL DE TOLUIDINA

El azul de toluidina es un colorante acidofílico y metacromático que pertenece al grupo de las tiacidas. Su característica principal es teñir selectivamente componentes ácidos de los tejidos, tales como sulfatos y radicales fosfatos incorporados en el ADN y ARN de las células. Por ello se utiliza para hacer tinciones nucleares "in vivo" basado en que las células displásicas y anaplásicas contienen cuantitativamente mayor cantidad de ácidos nucleicos y por tanto retienen la tinción. Las investigaciones más recientes asocian una tinción positiva con un incremento a nivel molecular del riesgo de cáncer.²¹

La biopsia guiada por la tinción ha revelado pérdida del carácter heterocigótico en el 100 % de los pacientes con carcinoma in situ y en el 50 % de las muestras histológicamente benignas en lesiones que habían sido descritas previamente como falsos positivos por el azul de toluidina. Por lo tanto estas lesiones demostraron cambios moleculares asociados con la progresión a cáncer aunque sus características histológicas aparecieran como benignas. De mayor interés son los hallazgos que sugieren que el azul de toluidina predice el riesgo a la transformación maligna de las lesiones cancerizables con mínima o ninguna displasia.²²

En nuestra experiencia hemos comprobado la eficacia de esta tinción durante más de cinco años en el diagnóstico precoz del cáncer bucal así como su utilidad para delimitar los márgenes de la lesión, determinar el lugar de la biopsia y el seguimiento a largo plazo de las lesiones cancerizables.

CITOLOGIA EXFOLIATRIZ

La citología exfoliativa fue introducida por Papanicolau en 1943 para la detección de enfermedades ginecológicas y desde entonces se realizaron esfuerzos encaminados a su adaptación en otros sitios del cuerpo humano como la cavidad bucal. Este método nos permite estudiar las estructuras morfológicas de las células vivas desprendidas espontáneamente de las superficies epiteliales o removidas por métodos artificiales. Presenta una sensibilidad del 52 al 64 % y tiene el

inconveniente de los falsos negativos que genera, debido a la toma en lugares donde se desarrolle queratina, exista sepsis, necrosis o sangramiento. Todo el proceso en óptimas condiciones de trabajo demora de 48-72 horas y requiere la participación de un citólogo con experiencia.²³ En 1999 se introdujo en el mundo la citología bucal mediante cepillado conocida en la literatura como Oral CDX Brush test system. Este método consiste en la toma de una muestra transepitelial de células de una lesión mucosa con representación de las capas superficial, intermedia y basal del epitelio. La muestra se fija sobre una tableta de vidrio y se tiñe como una prueba modificada de Papanicolau. Finalmente se analiza microscópicamente mediante un sistema computarizado de imagen, el resultado se da como positivo cuando la morfología celular es sospechosa de displasia celular o carcinoma y negativo si no se encuentran cambios. Esta prueba se considera como paso al diagnóstico intermedio, presenta una alta sensibilidad y especificidad en la detección de cambios displásicos de lesiones. Las mucosas de alto riesgo cuando se utilizan en lesiones de bajo riesgo la eficacia se reduce y se incrementa el rango de falsos positivos.^{23, 24}

ANALISIS MOLECULAR DE CELULAS EXFOLIADAS

Las células exfoliadas pueden ser motivo de un análisis adicional. Se mencionaron los cambios que pueden ocurrir a nivel molecular antes que puedan ser detectados por la clínica y la histología. Los cambios moleculares incluyen cambios en los cromosomas con variaciones en el ARN y subsiguiente producción de proteínas. La pérdida del carácter heterocigótico y cambios en p16, p53 y ciclina D pueden ser evaluados en células exfoliadas. El análisis molecular de células exfoliadas permite evaluar la progresión de los cambios y los resultados del tratamiento. Conjuntamente con el azul de toluidina, se lograran avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y seleccionar el sitio de la biopsia. Las técnicas moleculares permitirán definir el estadio de las lesiones y realizar una mejor evaluación del tratamiento realizado. Los avances en este campo darán lugar a nuevas terapias, mejoraran el manejo de las lesiones bucales de alto riesgo a progresión maligna y en definitiva la prevención y el manejo del carcinoma bucal.^{25, 26} En la actualidad la utilización de la citología bucal mediante cepillado logra la obtención de células exfoliadas en todas las capas del epitelio lo cual facilita el análisis molecular y lograr una muestra mas completa para el estudio.²⁶

CONCLUSIONES

El examen clínico, la biopsia y el empleo de marcadores moleculares son fundamentales en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. Además, los avances logrados a nivel molecular han mejorado nuestro entendimiento en la patogénesis del carcinoma bucal. El azul de toluidina y la citología bucal son técnicas adjuntas al examen clínico que permiten lograr una mayor eficacia en el diagnóstico precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Curado Morger P, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):194-200.
2. Rosin Mahesh P, Poh F, Mark J, Williams M, Gallagher R, Mac Aulay C, et al. New hope for an oral cancer solution: together we can make difference. *J Can Dent Assoc* 2008;74(3):261-6.
3. Lingen Mathew W, Kalmar R, Karrison T, Speight M. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44(1):10-22.
4. Gajendra S, Cruz G, Kumar J. Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care provider in New York State. *J Cancer Educ* 2007; 21(3):157-62.
5. Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(3):161-5.
6. Ben Slarna L. Precancerous lesions of the buccal mucosa. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2001;102(2):77-108.
7. Axell T, Pindborg JJ, Smith J. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54.
8. Scully C. Oral pre-cancer: preventive and medical approaches to management. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995;31(1):16-26.
9. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Vander Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36(10):575-80.

10. Epstein Joel B, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increase allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesion. *Oral Surg Oral Med* 2003;95(1):45-50.
11. Sikder N, Paul R, Panda CK, Banerjee SK, Roy B. Loss of heterozygosity at APC and MCC genes of oral cancer and leukoplakia tissues from Indian tobacco chewers. *J Oral Pathol Med* 2003;32(8):450-4.
12. Epstein Joel B, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2002;68(10):617-21.
13. Zhang L, Poh CF, Lam WL, Epstein JB, Cheng X, Zhang X. Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. *Oral Oncol* 2001;37(6):505-12.
14. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res* 2000;6(2):347-52.
15. Chimeros Küstner E, Font Costa I, López López J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Oral Med* 2004;9(5):377-84.
16. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol* 2009;1:5.
17. Akrish S, Buchner A, Dayan D. Oral cancer: diagnostic options as an aid to histology in order to predict patients at high risk for malignant transformation. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2004;21(4):6-15.
18. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today* 2006;25(10):94.
19. Farah Cullough S, Mc Cullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination in the visualization of oral mucosa white lesions. *Oral Oncol* 2007;43(8):820-4.
20. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(5):521-7.
21. Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. *J Am Dent Assoc* 2007;138(12):1555-62.
22. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res* 2005;65(17):8017-21.
23. Patton Lauren L, Epstein Joel B, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2008;139(7):896-905.

24. Halbritter Suter A, Spieler P, Bornstein MM. High risk lesions of the oral mucosa. Diagnosis, therapy and follow-up in two cases. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007;117(7):730-45.
25. Epstein Joel B, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008;54(6):870-5.
26. Gupta A, Singh M, Ibrahim R, Mehrotra R. Utility of toluidine blue staining and brush biopsy in precancerous and cancerous oral lesions. *Acta Cytol* 2007;51(5):788-94.

Recibido: 1 de abril de 2010

Aprobado: 16 de julio de 2010

Dr. Carlos Albornoz López del Castillo. Especialista de II Grado en Cirugía Máxilo Facial. Profesor Instructor. Hospital Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba. albornoz@finlay.cmw.sld.cu