

“HISTOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA ORAL”

MSc. Edelberto Gámez Pérez; Especialista 1er Grado M.G.I. y A. Patológica; Servicio Cabeza y Cuello I.N.O.R. Cuba; Profesor Auxiliar A.Patológica; email:gamezedelberto@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2831-3215>

RESUMEN

Introducción: El carcinoma escamoso constituye más el 90% de todos los cánceres orales. *Objetivos:* 1.- Realizar revisión en la literatura de los elementos más importantes a tener en cuenta en el estudio histopatológico del carcinoma oral. 2.- Reafirmar la importancia del examen macroscópico para un correcto estudio histopatológico. *Exposición breve del tema:* Diferentes factores de riesgo se asocian con el pronóstico de los pacientes aquejados y son elementos que se deben buscar en el estudio histológico. Diferentes sistemas de graduación se han establecido ante la ineficacia del grado histológico para pronosticar la conducta del tumor. El conteo de brotes tumorales parece correlacionarse mejor con las metástasis regionales y la recidiva. La importancia de la determinación de marcadores de trastornos genéticos y epigenéticos en los márgenes quirúrgicos que pudieran incidir en la predicción de recidivas. *Conclusiones:* El estudio histopatológico debe basarse en los rasgos que aportan elementos pronósticos y depende de un correcto análisis del espécimen quirúrgico. Ante la ineficacia del grado histológico el conteo de brotes tumorales parece tener una buena correlación con algunos elementos pronósticos. Los marcadores de trastornos genéticos y epigenéticos en los márgenes quirúrgicos pudiera disminuir la posibilidad de recidiva tumoral.

Palabras claves: carcinoma escamoso, cavidad oral, pronóstico

INTRODUCCIÓN

En la cavidad oral pueden presentarse carcinomas primarios originados en la mucosa, en las glándulas salivales menores y en los tejidos odontogénicos. El carcinoma escamoso, que surge del recubrimiento mucoso, constituye más del 90 de todos los cánceres orales^(1, 2) y es, junto con el de orofaringe, el

sexto cáncer más frecuente en todo el mundo.^(1, 3, 4) Por eso nos referiremos a la histopatología del carcinoma escamoso.

OBJETIVOS

1.- Realizar una revisión en la literatura sobre los elementos más importantes del informe anatomopatológico con respecto al carcinoma escamoso de cavidad oral, el más importante carcinoma de esta región.

2.- Reafirmar la importancia del examen macroscópico para un correcto estudio histopatológico.

EXPOSICIÓN DEL TEMA

Es necesario enfatizar que “la evaluación macroscópica y el procesamiento de los especímenes quirúrgicos son la piedra angular donde todo diagnóstico histopatológico descansa”.⁽⁵⁾

Los sitios más afectados en muchas poblaciones son lengua móvil, suelo de boca y encías constituyendo más de la mitad de todos los cánceres orales.⁽¹⁾

Sin embargo, la localización del carcinoma escamoso puede variar en relación con la etiología. En Asia meridional, debido a la costumbre de mascar betel o tabaco, la localización más frecuente es la mucosa oral.⁽¹⁾

Uno de los factores de riesgo asociado al pronóstico en la mayoría de los tumores es el grado histológico.

El carcinoma escamoso convencional es uno de los carcinomas que, según el Colegio Americano de Patólogo, “amerita” ser graduado. Los criterios aceptados por este son dos: el grado de diferenciación que más prevalece en la muestra estudiada o el mayor grado de indiferenciación encontrado.⁽⁶⁾

Debido a esto pueden darse dos grados diferentes a la misma muestra por diferentes observadores. La mayoría de los carcinomas escamosos convencionales orales son moderadamente o bien diferenciados siendo los pobremente diferenciados menos frecuentes.⁽¹⁾

En el caso del carcinoma escamoso convencional, el grado histológico se correlaciona pobremente con el resultado clínico.⁽¹⁾

El carcinoma escamoso convencional bien diferenciado se caracteriza por nidos, cordones e islas de células grandes con citoplasma rosado, núcleos redondos, que pueden no ser hiper cromáticos. Son prominentes los puentes intercelulares, las células disqueratósicas y las perlas córneas. El pleomorfismo celular y nuclear, la hiper cromasia nuclear y las figuras mitóticas incluyendo las atípicas, es decir los signos de anaplasia, se incrementan con la disminución de la diferenciación. En los pobremente diferenciados las características escamosas pueden ser mínimas o estar ausentes y puede requerirse de estudios especiales como la inmunohistoquímica.⁽¹⁾

Las variantes del carcinoma escamoso no “ameritan” ser graduadas pues cada una lleva implícita una conducta.⁽⁶⁾

El carcinoma verrugoso, descrito en 1948 por Ackerman^(7, 8) (Tumor de Ackerman) constituye entre el 2-12% de todos los carcinomas escamosos orales.⁽⁷⁾ La localización en cavidad oral y laringe son las más frecuentes para esta variante.^(1, 9) En el estudio histológico la más importante y típica característica del carcinoma verrugoso es la infiltración de todas las crestas epiteliales a la misma profundidad formando un borde que empuja. Este rasgo puede ser utilizado para el diagnóstico con aceptable certeza.⁽⁷⁾ Otras características son la hiperqueratosis en forma de ortoqueratosis, con el aspecto de “agujas de iglesia” y la ausencia de atipia.⁽¹⁾

En el diagnóstico diferencial del carcinoma verrugoso se encuentra la hiperplasia verrugosa, el papiloma escamoso y el carcinoma escamoso convencional bien diferenciado. La hiperplasia verrugosa no muestra infiltración en la lámina propia comparado con el epitelio mucoso normal adyacente.⁽⁷⁾ El papiloma escamoso a menudo se presenta como muchas proyecciones tipo dedo, largas y finas que se extienden por debajo de la superficie mucosa.⁽⁷⁾ El diagnóstico del carcinoma verrugoso puede ser extremadamente difícil y requerir múltiples biopsias por varios años. Un

adecuado material de biopsia es crítico para la interpretación y debería incluir interfase epitelio-estroma.⁽¹⁰⁾

El carcinoma cuniculatum fue descrito por primera vez en el pie, en 1954 por Arid et al. y en cavidad oral por Flieggar and Owanski en 1977. El sitio más frecuentemente reportado es la encía de la mandíbula. La invasión ósea es el sello de esta variante. Histológicamente muestra la presencia de criptas llenas de queratina, revestidas por epitelio escamoso estratificado con atipia mínima.^(10, 11)

El carcinoma escamoso acantolítico o pseudoglandular o adenoide se observa más frecuentemente en el borde bermellón del labio inferior,⁽¹⁰⁾ zona expuesta al sol donde puede presentarse una queilitis actínica.

Histológicamente la porción superficial del tumor recuerda al carcinoma escamoso convencional pero en la profundidad se observan estructuras tipo glándulas revestidas por una u dos capas de células cuboides con pleomorfismo nuclear, hipercromatismo y figuras mitóticas. Células disqueratósicas acantolíticas dispersas son evidentes en tales focos.^(9, 10) El estroma fibroso revela elastosis solar además del infiltrado inflamatorio.⁽⁹⁾

El carcinoma basaloide es más frecuente en las vías aerodigestivas superiores en epiglotis, seno piriforme y base de lengua.⁽¹²⁾

El carcinoma linfoepitelial se considera raro en cavidad oral.⁽¹³⁾

Tampoco predicen adecuadamente la conducta de un carcinoma escamoso en la cavidad oral el estadiamiento TNM que en su última edición incluyó para esta localización la profundidad de invasión. Carcinomas escamosos evaluados como estadios tempranos por el TNM (T1 o T2 N0 M0) muestran en la práctica, diferente comportamiento.⁽¹⁴⁾

Otros factores de riesgo asociados con un peor pronóstico son la invasión perineural, la invasión linfovascular, el patrón de invasión no cohesivo, la profundidad de invasión y la displasia de alto grado en los márgenes quirúrgicos.⁽¹³⁾

Broders en 1920 estableció un sistema de graduación para el carcinoma escamoso de labio teniendo en cuenta solo el por ciento de células indiferenciadas para establecer sus cuatro grados: bien diferenciado (menos de 25% de células indiferenciadas), moderadamente diferenciado (menos del 50% de células indiferenciadas), poco diferenciado (menos del 75% de células indiferenciadas) e indiferenciado (más del 75% de células indiferenciadas).⁽¹⁵⁾

Anneroth en 1987 tuvo en cuenta la queratinización, el pleomorfismo nuclear, el conteo de mitosis en todo el ancho del tumor, y el patrón de invasión, la profundidad de la misma y el infiltrado linfoplasmocitario en el borde más invasivo.⁽¹⁵⁾

En 2010 Chang et al modifican la clasificación de patrón de invasión originalmente introducida por Jakobsson y más tarde definida por Bryne (1992),⁽¹⁶⁾ que simplifica el de Anneroth,⁽¹⁵⁾ llevando al denominado “Invasive Pattern Grading Score” inspirados en el sistema de graduación “Gleason” del adenocarcinoma acinar de próstata donde se suma el valor de los dos patrones de invasión más prevalentes.⁽¹⁶⁾

Entre los sistemas de graduación histológicos del carcinoma escamoso de cavidad oral, el modelo de “Riesgo Histológico” de Brandwein-Gensler es el más popular.⁽¹⁷⁾ Fue validado en 2010 para predecir el riesgo de recurrencia locorregional.⁽¹⁷⁾ En el modelo de “Riesgo Histológico” el tumor se categoriza de acuerdo a un nivel de riesgo basado en una puntuación (0, 1 o 3) de tres variables las que incluyen el peor patrón de invasión, la respuesta linfocítica en la interfase huésped-tumor y la invasión perineural. Establecieron 5 patrones de invasión: frente amplio que empuja, como dedos, islas de más de 15 células, islas de menos de 15 células o sueltas y tumor satélite.⁽¹⁷⁾

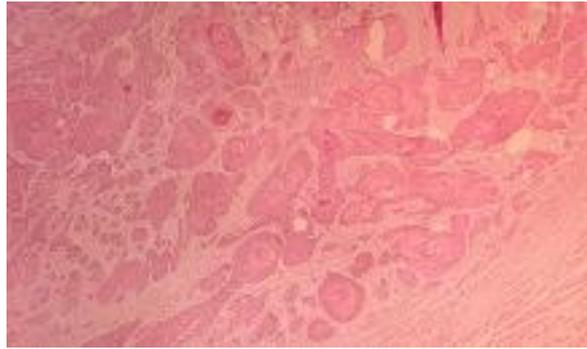


Figura 1: Frente de invasión tumoral, patrón III Brandwein-Gensler.

Fuente Biopsias INOR, Cuba



Figura 2: Frente de invasión tumoral, patrón IV Brandwein-Gensler.

Fuente Biopsias INOR, Cuba

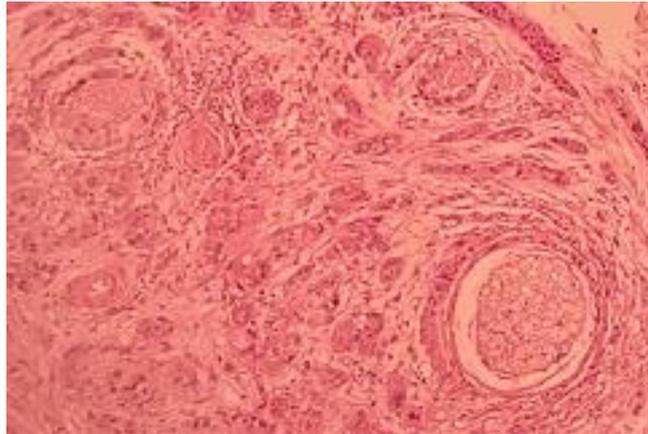


Figura 3: Infiltración perineural de nervios menores de 1 mm.

Fuente Biopsias INOR, Cuba

Los “brotes tumorales” son un factor independiente de pronóstico adverso en el cáncer colorectal y consisten en células sueltas o grupos de menos de 5 células en el frente de invasión.⁽¹⁸⁾ La ITBCC 2016 recomienda el método para obtener el índice de “brotes tumorales” y asumir tres categorías: de 0-4 brotes (baja); de 5-9 brotes (intermedia) y 10 o más (alta).⁽¹⁸⁾ Los brotes tumorales pueden predecir las metástasis en ganglios linfáticos y medir la sobrevida en pacientes con cáncer de lengua ⁽¹⁹⁾ y en cáncer oral en general.⁽¹⁴⁾ Los BT representan en la histología la transición epitelial-mesenquimal, definida en 1987 por Jass, un evento indispensable para la invasión del estroma y la metástasis.⁽²⁰⁾

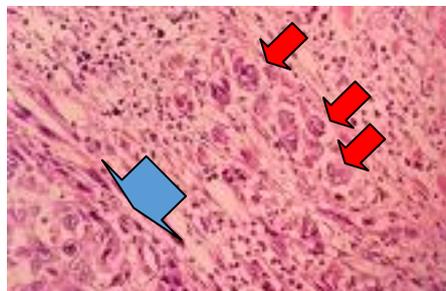


Figura 4: Brotes tumorales (flechas rojas) y borde del tumor (flecha azul).

Fuente Biopsias INOR, Cuba

La profundidad de invasión fue incluida en la evaluación histológica del tumor de cavidad oral por el patólogo (pT) a partir de la 8^{va} edición del Manual de Estadiamiento de Cáncer del “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) y no es sinónimo de grosor o ancho del tumor. Se determina creando una línea horizontal a lo largo de la membrana basal de la mucosa escamosa adyacente y luego se extiende desde esta una vertical hasta el sitio de mayor invasión.^(13, 21)

Los márgenes o bordes de sección quirúrgicos son todos los tejidos que han sido separados del paciente por el cirujano. Se pueden dividir en histológicos y moleculares.⁽³⁾

Los histológicos según “The UK Royal College of Pathologist” deben ser evaluados en todo su grosor y se subdividen en: limpios (negativos), cuando la distancia del borde de sección al tumor es mayor de 5 mm; cercano cuando está entre 1-5 mm y positivo cuando es menor de 1 mm. Looser et al. sugiere clasificar como borde quirúrgico positivo aquel con tumor a 0.5 mm o que llega al borde o con displasia o con carcinoma in situ.⁽³⁾ Los bordes moleculares son aquellos en los cuales el estudio histológico no muestra evidencia de lesión pero sí se muestran alteraciones genéticas a través de diferentes marcadores que pueden llevar a la transformación neoplásica y por ende a la recurrencia.⁽³⁾ Las tasas de recurrencia se encuentran entre 10-30% aún si los bordes de sección se han considerado histológicamente limpios (negativos).⁽⁴⁾ Análisis moleculares de los márgenes de carcinomas escamosos orales fueron reportados por primera vez en 1953, con la observación de que tejidos histológicamente normales albergan poblaciones clónicas de células con cambios premalignos denominado “campo de cancerización”.⁽⁴⁾ Muchos estudios han intentado identificar marcadores moleculares de recurrencia loco-regional de muestras pre o postoperatorias pero ninguno de ellos ha exhibido resultados consistentes con especificidad y sensibilidad propia de los marcadores.⁽²²⁾ Estudios previos han sugerido la presencia de alteraciones epigenéticas en la mucosa adyacente al tumor primario, antes del inicio del fenotipo maligno lo que es invisible al examen histopatológico.⁽²²⁾ Sin embargo la mayoría de estos estudios se han limitado

a analizar regiones promotoras de genes relacionados con la carcinogénesis.⁽²²⁾

Los tumores con patrón de invasión en nidos y cordones requieren márgenes más amplios que los que crecen en un amplio frente que empuja.⁽³⁾

Por último, los especímenes de carcinomas escamosos de cavidad oral pueden incluir diferentes tipos de disecciones de cuello para el estudio de los ganglios y descartar o corroborar la existencia de metástasis. Son variables a tener en cuenta para la categoría N en el estadiamiento TNM por el patólogo (pN) el número de ganglios metastásicos, el tamaño de la metástasis, la lateralización del ganglio metastásico y la extensión extracapsular.

Extensión extracapsular “patológica” (pENE) se define como la extensión de la metástasis del carcinoma desde el interior del ganglio linfático y a través de la cápsula fibrosa al tejido conectivo que lo rodea independientemente de la presencia de reacción del estroma.⁽²¹⁾ El carcinoma metastásico que afine la cápsula sin romperla no constituye extensión extracapsular.⁽²¹⁾ Un rasgo adicional de extensión extracapsular sería indicar si la extensión es mínima o amplia. Patológicamente se define como una mínima la extensión de menos de o igual a 2 mm fuera de la cápsula mientras la amplia es aquella mayor de 2 mm o la que puede ser determinada en el examen macroscópico.⁽²¹⁾ Una extensión extracapsular amplia también incluye depósitos de carcinoma en las partes blandas sin evidencias de arquitectura ganglionar.⁽²¹⁾

CONCLUSIONES FINALES

Todo estudio histopatológico de neoplasias malignas debe basarse en los rasgos que aportan a los médicos de asistencia elementos para intentar establecer una conducta terapéutica y predecir el pronóstico y este a su vez depende de un correcto análisis del espécimen quirúrgico. Específicamente en el carcinoma escamoso oral ante la ineficacia del grado histológico para estos fines se han desarrollado múltiples sistemas y entre el conteo de brotes tumorales parece tener una buena correlación con el pronóstico. La determinación a través de marcadores de trastornos genéticos y epigenéticos

en los márgenes quirúrgicos pudiera disminuir la posibilidad de recidiva tumoral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- El-Naggar A.K., Chan J.KC., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J.(Eds): WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th Edition). IARC: Lyon 2017
- 2.- Almangush A, Pirinen M, Heikkinen I, Makitie AA, Salo T, Leivo I. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. British Journal of Cancer [Internet] 2018 [citado 5 de septiembre de 2021]; 118[577-586]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 3.- Kamat M, Rai BD, Puranik RS, Datar UV. A comprehensive review of surgical margin in oral squamous cell carcinoma highlighting the significance of tumor-free surgical margins. J Can Res Ther [Internet] 2019 [citado 5 de septiembre de 2021]; 15 [449-54]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 4.- Yanga X, Zhanga X, Jing Y, Ding L, Fu Y, Wang Sh, Huc Sh, Zhangc L, Huangc X, Nia Y, Hua Q. Aminoacids signatures of distance-related surgical margins of oral squamous cell carcinoma. EBioMedicine [Internet] 2019 [citado 5 de septiembre de 2021] [81-91]. Disponible en: <https://www.thelancet.com>
- 5.- Lester SC. Manual of surgical Pathology. Third Edition. Philadelphia. U.S.A.: Elseviers Saunders; 2010
- 6.- Seethala RR et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Cancers of the Oral Cavity version 4.1.0.1. College of Americans Pathologists [Internet] 2021 [citado 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cap.org/cancer-protocol-templates>
- 7.- Peng Q, Wang Y, Quan H, Li Y, Tang Z. Oral verrucous carcinoma: From multifactorial etiology to diverse treatment regimens (Review) International

Journal of Oncology [Internet] 2016 [citado 5 de septiembre de 2021]; 49 [59-73]. Disponible en: https://spandidos_publications.com

8.- Wang N, Huang M, Lv H. Head and neck verrucous carcinoma A population-based analysis of incidence, treatment, and prognosis. Medicine [Internet] 2020 [citado 5 de septiembre de 2021]; 99. Disponible en: <https://www.researchgate.net>

9.- Barnes L. Pathology of the Head and Neck. 3ra edición. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009

10.- Thompson L.D.R., Wenig B.M. Diagnostic Pathology Head and Neck. 2nd Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016

11.- Datar UV, Kale A, Mane D. Oral Carcinoma Cuniculatum: A New Entity in the Clinicopathological Spectrum of Oral Squamous Cell Carcinoma. Journal of Clinical and Diagnostic Research [Internet] 2017 [citado 4 de septiembre de 2021]; 11(1) [37-39]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

12.- Boza YV. Carcinoma de células escamosas basaloide en paladar: Reporte de caso. Int. J. Dental Sc [Internet] 2017 [citado 4 de septiembre de 2021]; 19(3) [17-25]. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com>

13.- Müller S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. Head and Neck Pathol [Internet] 2017 [citado 4 de septiembre de 2021]; 11 [33–40]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

14.- Chatterjee D, Bansal V, Malik V, Bhagat R, Punia RS, Handa U, Gupta A, Dass A. Tumor Budding and Worse Pattern of Invasion Can Predict Nodal Metastasis in Oral Cancers and Associated With Poor Survival in Early-Stage Tumors. Ear, Nose & Throat Journal [Internet] 2019 [citado 3 de septiembre de 2021]; 98(7) [112–119]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

15.- Neena D, Siddharth S, Keyuri P, Munira J. Histological grading of oral cancer: a comparison of different systems and their relation to lymph node metastasis. National Journal of Community Medicine [Internet] 2011 [citado 4 de septiembre de 2021]; 2(1). Disponible en: <http://www.njcmindia.org>

- 16.- Chang Y-C, Nieh S, Chen S-F, Jao S-W, Lin Y-L, Fu E. Invasive pattern grading score designed as an independent prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* [Internet] 2010 [citado 4 de septiembre de 2021]; 57 [295-303]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 17.- Sinha N, Rigby M, McNeil M, Taylor SM, Trites J, Hart RD, Bullock MJ. The histologic risk model is a useful and inexpensive tool to assess risk of recurrence and death in stage I or II squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth. *Modern Pathology* [Internet] 2018 [citado 5 de septiembre de 2021]; 31 [772–779]. Disponible en: <https://www.researchgate.net>
- 18.- Lugli A et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology* [Internet] 2017 [citado 3 de septiembre de 2021]; 30 [1299–1311]. Disponible en: <https://www.nature.com/art>
- 19.- Karjol U, Jonnada P, Annavarjula V, Cherukuru S, Chandranath A, Anwar A. Prognostic Role of Tumor Budding in Carcinoma Tongue: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus*[Internet] 2020 [citado 3 de septiembre de 2021]; 12(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 20.- Chinelli J, Escobar V, Porro V, Moreira E, Rodríguez G, Laca E. Tumor Budding en Cáncer Rectal. Relación entre la Densidad de los Brotes Tumorales y Otros Factores Pronósticos. *Rev Argent Coloproct* [Internet] 2019 [citado 4 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://scap.org.ar>
- 21.- Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck Cancers—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2017 [citado 4 de septiembre de 2021]; 67 [122–137]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com>
- 22.- Pereira B et al. DNA Methylation Markers from Negative Surgical Margins Can Predict Recurrence of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* [Internet] 2021 [citado 5 de septiembre de 2021]; 13. Disponible en: <https://www.mdpi.com>